

Aus der Pferdeklunik der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Zürich

(Direktor: Prof. Dr. J. A. Auer)

Arbeit unter der Leitung von Dr. R. Bettschart-Wolfensberger

Einfluss einer Medetomidininfusion auf die Isoflurananästhesie beim Pferd

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Karin Neges
Tierärztin
aus Lengnau/AG

Referent: Prof. Dr. J. A. Auer
Korreferent: Prof. Dr. W. Kähn

Zürich 2003

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS:

1. Einleitung und Zielsetzung	1
1.1. Einleitung	1
1.2. Zielsetzung	3
2. Literaturübersicht	4
2.1. Allgemeinanästhesie beim Pferd	4
2.2. Isofluran	7
2.2.1. Chemisch-physikalische Eigenschaften	7
2.2.2. Pharmakologische Eigenschaften	7
2.2.3. Wirkungen und Nebenwirkungen	9
2.2.3.1. Herz-Kreislauf	9
2.2.3.2. Atmung	11
2.2.3.3. Aufwachphase	11
2.2.3.4. Andere Wirkungen und Nebenwirkungen	13
2.3. Medetomidin	14
2.3.1. Wirkungsweise von α_2 -Adrenozeptor Agonisten	14
2.3.2. Pharmakologische Eigenschaften	15
2.3.3. Wirkungen von α_2 -Adrenozeptor Agonisten	17
2.3.3.1. Übersicht	17
2.3.3.2. Endokrine Wirkungen	18
2.3.3.3. Wirkungen am Gefäßsystem	18
2.3.3.4. Zentrale Wirkungen	19
2.3.3.5. Wirkungen auf Herz-Kreislauf-Atmung	21
2.3.4. Allgemeine Eigenschaften des Medetomidins	22
2.3.5. Medetomidin beim Pferd	24

3. Material und Methoden	29
3.1. Patienten	29
3.1.1. Auswahl und Einteilung der Patienten	29
3.2. Vorbereitung der Pferde	32
3.3. Anästhesie-Ablauf	33
3.3.1. Sedation	33
3.3.2. Einleitung	35
3.3.3. Unterhalt	35
3.3.3.1. Verwendete Medikamente	35
3.3.3.2. Zusätzliche Medikamente	36
3.3.3.3. Harnblasenkatheterisierung	36
3.4. Anästhesie-Überwachung	37
3.4.1. Respiratorische Parameter	37
3.4.2. Herz-Kreislauf-Parameter	38
3.4.3. Reflexe / Abwehrbewegungen	38
3.5. Aufwachphase	39
3.5.1. Postoperative Medikamentenapplikation	39
3.5.2. Überwachung	40
3.6. Statistische Auswertung der Daten	41
4. Resultate	42
4.1. Patienten	42
4.2. Sedation	42
4.3. Einleitung	44
4.4. Unterhalt	45
4.4.1. Isofluranverbrauch	45
4.4.2. Zusätzliche Medikamente	47
4.4.2.1. Dobutamin	47

4.4.2.2. Ketamin	47
4.4.2.3. Xylazin	48
4.4.2.4. Thiopental	48
4.5. Anästhesie-Überwachung	50
4.5.1. Respiratorische Parameter	50
4.5.1.1. Atemfrequenz	50
4.5.1.2. Arterielle Blutgase	50
4.5.1.2.1. pH-Wert	50
4.5.1.2.2. Sauerstoffpartialdruck	51
4.5.1.2.3. Kohlendioxidpartialdruck	51
4.5.2. Herz-Kreislauf-Parameter	51
4.5.2.1. Herzfrequenz	51
4.5.2.2. Arrhythmien	53
4.5.2.2.1. MED-Gruppe	53
4.5.2.2.2. ISO-Gruppe	53
4.5.2.3. Intraarterieller Blutdruck	54
4.5.3. Reflexe / Abwehrbewegungen	54
4.6. Aufwachphase	54
4.6.1. Aufwachzeiten	54
4.6.2. Qualität der Aufwachphase	55
4.6.3. Analgetika	55
 5. Diskussion	 56
5.1. Sedation	58
5.2. Unterhalt	58
5.2.1. Isofluranverbrauch	58
5.2.2. Dobutamin	59
5.2.3. Ketamin	60

5.2.4. Xylazin	60
5.2.5. Thiopental	61
5.3. Überwachung	61
5.3.1. Respiratorische Parameter	61
5.3.1.1. Atemfrequenz	61
5.3.1.2. Blutgase	62
5.3.2. Herz-Kreislauf	62
5.3.2.1. Herzfrequenz	62
5.3.2.2. Arrhythmien	63
5.3.2.3. Intraarterieller Blutdruck	63
5.3.3. Reflexe	63
5.4. Aufwachphase	65
5.4.1. Aufwachzeiten	65
5.4.2. Qualität	66
6. Schlussfolgerungen	67
7. Zusammenfassung	68
8. Résumé	69
9. Summary	71

10. Literaturverzeichnis	72
11. Danksagungen	89
12. Curriculum vitae	91

1. Einleitung und Zielsetzung

1.1. Einleitung

Pferde müssen oft in eine Allgemeinanästhesie verbracht werden, weil sie weniger duldsam sind als Rinder, die man problemlos stehend, mit Hilfe einer Lokalanästhesie und eventuell unter Sedation, operieren kann.

Pferde verbringt man für eine Operation meist in Seiten-oder Rückenlage, was bei diesen Tieren eine Allgemeinanästhesie bedingt. Solch eine Veränderung der natürlichen Stellung des Tieres bewirkt immer eine Beeinträchtigung verschiedener Körpersysteme. Das Funktionieren des Herzens, des Kreislaufsystems und des Atemapparates ist überlebenswichtig. Speziell bei lange andauernden Operationen ist das Ausmass der kardiovaskulären und respiratorischen Dämpfung von herausragender Bedeutung für die Gesundheit des Tieres.

Zum Beispiel wurden bei Ponies, die 20 Minuten in Anästhesie verbracht hatten, bereits atelektatische Bezirke in der Lunge festgestellt (Nyman et al., 1990).

Das Ungleichgewicht von belüfteten und durchbluteten Arealen in der Lunge führt zu einem Abfall des arteriellen Sauerstoffgehaltes (Steffey et al., 1987a). Erforschungen hinsichtlich Verringerung dieser Nebenwirkungen sind deshalb äusserst wichtig.

Pferdeanästhesie ist mit einer relativ hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate gekoppelt (Johnston et al., 2002). In dieser Studie starben 0.9 % der operierten Pferde (berechnet bis 7 Tage nach der Operation, Koliker wurden ausgeschlossen).

Das Sterberisiko erniedrigte sich, wenn der Patient vorgängig mit Acepromazin, einem Phenothiazinderivat, sediert wurde und wenn für den Unterhalt der kürzeren Anästhesien (kürzer als 90 Minuten) intravenöse Anästhetika verwendet wurden.

Die Anästhesiedauer ist ein Risikofaktor. Je länger die Anästhesie, desto höher das Risiko, speziell bei Inhalationsanästhesien. Dies scheint vor allem mit der Depression des kardiovaskulären Systemes durch die Inhalationsgase im Zusammenhang zu stehen (Johnston et al., 1995). Zur Reduktion der benötigten Menge an Inhalationsanästhetika können verschiedene Medikamente während der Anästhesie eingesetzt werden. In experimentellen Studien wurde von Bettschart-Wolfensberger et al. (2001a) Medetomidin zur Reduktion des Bedarfes an Inhalationsgasen erprobt. Dieser spezifischste α_2 -Adrenozeptor Agonist zeigt ideale Eigenschaften für eine intravenöse Anästhesie: eine kurze Halbwertszeit (Bettschart-Wolfensberger et al., 1999a) sowie eine hohe Clearance (Bettschart-Wolfensberger et al., 1999a). Der Bedarf an längerandauernden Anästhesien ist grösser geworden mit den höher entwickelten und minimalinvasiven Operationstechniken. Deswegen ist es von Bedeutung, in dem Gebiet der Anästhesie weiterhin nach praxistauglichen Möglichkeiten zu forschen, die nebenwirkungsärmere und mit weniger Todesfällen verknüpfte Langzeitanästhesien erlauben.

1.2. Zielsetzung

In dieser Arbeit sollte aufgezeigt werden, welches die Unterschiede sind zwischen einer herkömmlichen Inhalationsanästhesie (Isofluran in reinem Sauerstoff, im weiteren als ISO bezeichnet) und einer Isofluran-Inhalationsanästhesie in reinem Sauerstoff mit parallel dazu infundierter Medetomidin-Lösung (diese wird im weiteren als MED bezeichnet).

Spezielles Augenmerk wurde auf die mögliche Reduktion an Inhalationsanästhetikum und Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System geworfen.

2. Literaturübersicht

2.1. Allgemeinanästhesie beim Pferd

Die üblichste Methode für eine länger andauernde Allgemeinanästhesie beim Pferd ist die Inhalationsanästhesie. Bei diesem Verfahren werden die Anästhetika hauptsächlich über die Lungen appliziert und eliminiert. Inhalationsanästhetika ermöglichen eine voraussagbare und schnelle Einstellung der Anästhesietiefe. Ein spezielles Gerät (Inhalationsapparat) wird benötigt für diese Art der Anästhesie. Dieses beinhaltet neben einem Inhalationsgasverdampfer und einer Sauerstoffquelle einen Patiententeil, welcher über die Adaptation dieses Teiles entweder mit dem Endotrachealtubus oder mit einer Gesichtsmaske mit dem Patienten verbunden ist.

Weiter muss eine Eliminierungsmöglichkeit für das Kohlendioxid sowie auch für die überschüssige Gasmenge (bei gewissen Atmungssystemen) und ein Reservebeutel als Gasreservoir vorhanden sein.

Das ideale Inhalationsanästhetikum hat folgende Eigenschaften: schnelles Anfluten und Abfluten, geringe Toxizität (für Patient und Anästhesiepersonal), hohe Wirkungspotenz, möglichst wenig bis keine Nebenwirkungen, potente analgetische Eigenschaften, ungefährlich im Umgang (z.B. nicht explosiv), hohe Resistenz gegenüber Umwelteinflüssen (wie Hitze, Licht), preisgünstig. Dieses ideale Gas wurde noch nicht gefunden.

Die chemische Struktur und die physikalischen Eigenschaften von Inhalationsanästhetika sind ausschlaggebend für ihre Wirkung.

Die heutzutage gebräuchlichen Inhalationsanästhetika sind Halothan und Isofluran. Sevofluran und Desfluran gehören zur neueren Generation, die noch nicht so weit verbreitet ist. Alle diese Substanzen sind organische Verbindungen.

Das meistgebrauchte Inhalationsanästhetikum ist Halothan. Dieses bei Zimmertemperatur gasförmige Halogen bewirkt eine starke Kreislaufdepression, die direkt proportional zur verwendeten Gasmenge ist (Steffey et al., 1978).

Für eine chirurgische Intervention ist bei einer reinen Halothananästhesie eine relativ hohe Halothandosis erforderlich, die eine starke kardiopulmonäre Depression zur Folge haben kann. Halothan ist aber relativ kostengünstig und einfach anwendbar.

Eine Alternative zu Halothan ist Isofluran. In der Schweiz ist für Pferde zur Zeit offiziell nur Isofluran als Inhalationsanästhetikum zugelassen. Dieses Gas belastet das Herz-Kreislaufsystem geringer. Isofluran zeigt aber auch gewisse Nebenwirkungen (z.B. Atemdepression, siehe unter Punkt 2.2.3.).

Die heute verwendeten Inhalationsanästhetika bewirken also einige Nebenwirkungen. Dies sind wichtige Gründe für die hohe Mortalitätsrate bei Pferden (siehe unter Punkt 1.1.).

Eine totale intravenöse Injektionsanästhesie (TIVA) hat gegenüber einer Inhalationsanästhesie verschiedene Vorteile, speziell die Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem scheinen geringer auszufallen.

Für kurz andauernde Operationen existieren bereits etablierte Injektionsanästhesie-Protokolle, jedoch für längere bis ganz lange Operationen stehen diese erst ansatzweise zur Verfügung.

Somit sind Inhalationsanästhetika bis anhin unvermeidlich für eine Langzeitanästhesie beim Pferd. Nun tendieren die neueren Forschungsideen vermehrt daraufhin, Anästhesievarianten zu finden, für die man möglichst geringe Konzentrationen an Inhalationsanästhetika benötigt.

Eine Senkung des Bedarfes an Inhalationsanästhetikum kann durch Kombination mit analgetisch wirksamen Substanzen erreicht werden. Dies wird als „balanced anaesthesia“ bezeichnet. Diese Kombination von Inhalations- und Injektionsanästhesie hat den Vorteil, dass man Inhalationsgas sparen kann, somit dessen Nebenwirkungen (und Kosten) verringert werden können und

gleichzeitig das Tier analgetisch besser versorgt ist. Ausserdem kann oft der intraoperative Zustand des Patienten stabiler gehalten werden.

Spadavecchia et al. (2002) z.B. gelang es bei klinischen Patienten dank einer Infusion von Guaifenesin-Ketamin die Halothanmenge zu reduzieren. Die Pferde, die diese Infusion zusätzlich zur Inhalation erhielten, benötigten signifikant weniger Dobutamin, um den arteriellen Blutdruck auf einem konstanten Niveau zu halten. Ausserdem war die Anästhesie stabiler als in der Gruppe, die nur Halothan erhielt.

Yamashita et al. (2000a) applizierten während einer Sevoflurananästhesie eine Infusion, die neben Medetomidin noch Guaifenesin und Ketamin enthielt. Verglichen mit einer reinen Sevoflurananästhesie benötigten die Forscher dank der gleichzeitig infundierten oben genannten Medikamente nur die Hälfte des Inhalationsanästhetikums. Die Dämpfung des kardiovaskulären Systems war zeitweise signifikant geringer als bei der alleinigen Sevoflurananästhesie.

Bettschart et al. (2001a) verwendeten zur Reduktion der Menge an Inhalationsgas eine Medetomidin-Infusion. Die Verminderung des Bedarfes an Desfluran war hochsignifikant (siehe auch unter Medetomidin, 2.3.3.4.).

Muir et al. (1992) applizierten Pferden in Halothananästhesie zusätzlich Ketamin, womit sie die Halothan-Dosis bis zu 37% verringern konnten. Allerdings zeigten alle Pferde verlängerte Aufwachphasen, die mit Muskelsteifheit und unwillkürlichen Beinbewegungen einhergingen.

2.2. Isofluran

2.2.1. Chemisch-physikalische Eigenschaften

Isofluran ist ein Isomer des Enflurans, einem halogenierten Ether. Die Molekularmasse beträgt 184. Isofluran gehört zu den dampfförmigen Inhalationsanästhetika, der Dampfdruck bei 20° Celsius beträgt 250 mmHg, sein Siedepunkt liegt bei 48.5° Celsius.

Isofluran ist nicht brennbar in Luft oder Sauerstoff (Büch et al., 1983). Im Gegensatz zu Halothan zersetzt sich Isofluran nicht in Gegenwart von UV-Licht.

2.2.2. Pharmakologische Eigenschaften

Das Ziel bei einer Inhalationsanästhesie besteht darin, einen angemessenen und ausreichenden Partialdruck des Anästhesiegases im Gehirn zu erreichen, um das gewünschte Niveau der ZNS-Depression zu erhalten. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt die verschiedenen Anästhesiestadien auf (nach Löscher, 2002).

Tabelle 1: Anästhesiestadien

Stadium	Wirkort	Muskel-tonus	Atmung	Puls	BD	Lid-reflex
I	sensorischer Cortex	+	schnell, unregelmässig	schnell	erhöht	+
II Exzitation	motorischer Cortex	++	sehr unregelmässig	schnell	erhöht	+
III Toleranzstadium Unterstadium 1	Mittelhirn Rückenmark	+	langsam, regelmässig	normal	normal	+
Unterstadium 2	Rückenmark	-	langsam, regelmässig	normal	normal	-
Unterstadium 3	Rückenmark	-	verzögert thorakal, betont abdominal	schnell	Abfall	-
Unterstadium 4	Medulla oblongata	-	abdominal, paradox	schnell, flach	Abfall	-
IV Asphyxie	Medulla (Paralyse)	-	keine	Kollaps	-	-

Erklärungen: BD = Blutdruck; + = vorhanden; - = nicht vorhanden

Bis heute sind keine spezifischen Rezeptoren bekannt, die die Funktionsweise von Inhalationsanästhetika erklären würden. Vermutlich agieren diese Substanzen mittels eines unspezifischen, ev. physikalischen Mechanismus auf Höhe der Lipidschicht der Zellmembran. Somit ist es nicht erstaunlich, dass auch auf andere Organsysteme ausser dem ZNS ausgeprägte Effekte ausgeübt werden (Hall et al., 2001).

Für die Aufnahme eines Inhalationsanästhetikums ist neben patienten-abhängigen Faktoren (wie Atemzugvolumen, Herzauswurf etc.) auch die Löslichkeit des Gases im Blut wichtig. Ein in Blut schlecht lösliches Gas befindet sich in einem hohen Spannungsfeld (Unterschied der alveolären Konzentration zu derjenigen des Blutes) und wird in Körpergeweben keine grosse Verteilung finden (ev. Ausnahme: Fett). Dieses Gas wird schneller eine relativ hohe Konzentration im Gehirn erreichen.

Der Blut-Gas-Koeffizient von Isofluran beträgt 1.4. Im Vergleich dazu finden wir bei Halothan einen Koeffizienten von 1.94 (höhere Löslichkeit), bei Desfluran 0.42 und bei Sevofluran 0.6 (beide tiefere Löslichkeit als Isofluran).

Somit ist es nicht erstaunlich, dass Yasuda et al. (1990) beim Menschen eine höhere Anflutungsgeschwindigkeit bei Isofluran im Vergleich zu Halothan gefunden haben. Auch bei Fohlen ist die Anästhesieinduktion schneller mit Isofluran als mit Halothan (Steffey et al., 1991).

Die Erholungszeit ist ebenfalls von dem oben erwähnten Koeffizienten abhängig, somit finden wir bei Isofluran signifikant kürzere Aufwachphasen als bei Halothan (Harvey et al., 1987; Daunt et al., 1992).

Der Begriff der Stärke eines Inhalationsanästhetikums ist definiert als die Menge an Anästhetikum, die gebraucht wird, um den erwünschten Effekt zu erzielen. Schon 1963 wurde von Merkel et al. die Standard-Beurteilung der Stärke eines Inhalationsanästhetikums festgelegt: der MAC-Wert (minimale alveoläre Konzentration). Hierbei handelt es sich um den prozentualen Anteil des betreffenden Inhalationsanästhetikums am alveolären Gasgemisch, bei dem 50%

von gesunden, nicht prämedizierten Versuchstieren in Allgemeinanästhesie keine Reaktion auf einen definierten Schmerzreiz (z.B. 60 Sekunden elektrische Stimulation der Mundmukosa) zeigen. Die Stärke des Inhalationsanästhetikums ist nun das Umkehrprodukt des MAC-Wertes (1/MAC).

Der MAC-Wert von Isofluran beträgt für Pferde 1.31 Volumenprozent (Vol%), für Hunde zwischen 1.28 und 1.39 Vol%, für Katzen 1.61 Vol%, für Schafe 1.58 Vol% (Steffey, 1996).

Bei Halothan finden wir folgende MAC-Werte: für Pferde 0.88 Vol%, für Hunde zwischen 0.86 und 0.93 Vol%, für Katzen zwischen 0.82 und 1.19 Vol%, für Schafe 0.97 Vol% (Steffey, 1996).

Sevofluran zeigt höhere Werte als Isofluran und für Desfluran vervierfachen sich die Werte nochmals. Das Pferd hat z.B. einen MAC-Wert von 2.31 für Sevofluran, für Desfluran einen solchen von 7.6 Vol%. (Steffey, 1996).

2.2.3. Wirkungen und Nebenwirkungen

2.2.3.1. Herz-Kreislauf

Halothan verschlechtert die kardiovaskuläre Funktion während der Anästhesie. Isofluran gewährleistet nach Rose et al. (1989) eine verbesserte intraoperative kardiovaskuläre Funktion im Vergleich zu Halothan.

Gelman et al. (1984b) zeigten bei Hunden, dass Isofluran und Halothan den Blutfluss im Gehirn erhöhen. Ausserdem erhöhte Isofluran nicht nur den arteriellen Zufluss der Leber, sondern auch denjenigen des Herzens, wohingegen Halothan eine Erniedrigung des myokardialen Blutflusses bewirkte und bei höheren Konzentrationen auch in der Leber einen Abfall der Blutversorgung verursachte. Während einer Isoflurananästhesie ist somit die Leber besser mit Sauerstoff versorgt als unter Halothan, ausserdem scheint Isofluran als koronarer

Vasodilatator zu wirken, was zu einer Verbesserung des kardialen Blutflusses führt.

Steffey et al. (1987b) untersuchten die Auswirkungen einer Isoflurananästhesie bei Pferden, die keine anderen Medikamente zur Sedation oder Anästhesieeinleitung erhielten. Sie fanden einen signifikanten Abfall des Blutdruckes und einen nur geringen, nicht signifikanten Abfall des Herzauswurfes, sowie eine tendenziell ansteigende Herzfrequenz.

In einer anderen Studie mit Pferden verglichen Steffey et al. (1980) die Auswirkungen von Halothan mit denjenigen von Isofluran. Beide Anästhetika bewirkten eine dosisabhängige Depression der kardiovaskulären Funktion. Diese Beeinträchtigung des kardiovaskulären Systems war geringer ausgeprägt während spontaner Atmung im Vergleich zu kontrollierter Beatmung.

Bei der Isoflurananästhesie mit kontrollierter Beatmung war der Herzauswurf signifikant geringer unterdrückt als bei Gebrauch von Halothan.

Whitehair et al. (1996) studierten die Auswirkungen von Halothan und Isofluran während einer 3 Stunden andauernden Hypoxie. Diese Forscher zeigten, dass die hypoxischen Pferde während der Isoflurananästhesie über eine bessere kardiovaskuläre Funktion verfügten als während der Halothananästhesie und ausserdem weniger Muskelschäden davontrugen.

Lee et al. (1998) verglichen den intramuskulären Blutfluss und die kardiopulmonäre Funktion von Ponies in Allgemeinanästhesie in spezieller Weise. Sie anästhesierten die Ponies während einer Stunde mit Halothan, dann wechselten sie zu Isofluran und unterhielten die Tiere während einer weiteren Stunde. Die zweite Versuchsanordnung (mit den gleichen Ponies) war genau umgekehrt, zuerst eine Stunde Isofluran- dann eine Stunde Halothan-Anästhesie. Die Ergebnisse waren die folgenden: der Herzauswurf und der Blutdruck war in beiden Versuchsanordnungen nach einer Stunde nicht signifikant unterschiedlich. Der Wechsel von Isofluran zu Halothan ergab einen

signifikanten Abfall des Herzauswurfes und des intramuskulären Blutflusses (gemessen im *Musculus triceps brachii*). Durch den Wechsel von Halothan zu Isofluran wurden die Daten nicht schlechter, es konnte aber auch keine signifikante Verbesserung gefunden werden.

Der Vergleich von Sevofluran, Isofluran und Halothan bezüglich der kardiovaskulären Funktion und des Aufwachverhaltens von Pferden wurde von Grosenbaugh et al. (1998) durchgeführt. Sevofluran zeigte sehr ähnliche Auswirkungen wie Isofluran. Beide Anästhetika senkten den Herzauswurf und den Blutdruck weniger als Halothan.

2.2.3.2. Atmung

Isofluran bewirkt in den Konzentrationen, welche für eine adäquate Anästhesie benötigt werden, eine starke Atemdepression. Die Pferde müssen deswegen oft künstlich beatmet werden, was wiederum die Kreislauffunktion beeinträchtigt. Zudem setzt dies das Vorhandensein eines Respirators voraus, sowie das „know-how“ dessen Bedienung.

In den Versuchen von Steffey et al. (1987b) atmeten die mit Isofluran anästhesierten Pferde weniger frequent während der Anästhesie. Der arterielle Kohlendioxid-Partialdruck ($p_a\text{CO}_2$) zeigte eine signifikante Erhöhung während dem der arterielle Sauerstoff-Partialdruck ($p_a\text{O}_2$) sank.

Die gleichen Ergebnisse fanden Grosenbaugh et al. (1998).

2.2.3.3. Aufwachphase

Da Isofluran nur sehr kurz wirksam ist, versuchen die Pferde meist sehr früh nach Beendigung der Inhalationsanästhesie aufzustehen (Begründung siehe unter Punkt 2.2.2.).

Einige Forscher zeigten auf, dass dies zu einer schlechteren Aufwachphase als nach einer Halothananästhesie führte (Donaldson et al., 2000), bei anderen hingegen fanden sich keine Unterschiede zu anderen Inhalationsanästhetika (Steffey et al., 1991; Matthews et al., 1992; Grosenbaugh et al., 1998).

Steffey et al. (1991) zeigten, dass die verwendeten Fohlen keine Unterschiede in der Qualität der Aufwachphase zwischen Halothan und Isofluran zeigten obwohl die mit Isofluran anästhesierten Tiere signifikant kürzere Aufwachzeiten hatten.

Matthews et al. (1992) fanden in ihrem Vergleich der Aufwachphasen nach Halothan und Isofluran bei adulten Pferden ebenfalls kürzere Zeiten für die Isofluran-Gruppe, auch hier unterschieden sich die Gruppen nicht in der Qualität der Aufwachphase.

Whitehair et al. (1993) verglichen ebenfalls die Aufwachphasen von Pferden nach einer Halothananästhesie mit denjenigen nach Isoflurananästhesie. Sie fanden, dass die Qualität der Aufwachphase vor allem vom Temperament des Pferdes abhängig war. Die Atemfrequenzen während des Aufwachens waren deutlich unterschiedlich zwischen den Gruppen. Der atemdepressive Effekt des Isofluranes während der Anästhesie war signifikant grösser als bei Halothan, in den ersten 15 Minuten der Aufwachphase, also nachdem bereits Isofluran abgeatmet worden war, fand man eine signifikante Erhöhung der Atemfrequenz. Vergleiche wurden auch gezogen bezüglich des Beginnes von verschiedenen Bewegungen der Pferde und dem zu diesem Zeitpunkt gemessenen prozentualen Anteil ausgeatmeten Anästhesiegases (berechnet als Vielfaches des jeweiligen MAC-Wertes). Der Beginn der verschiedenen Bewegungen wie Ohrspiel, Kopfheben etc. wurde bei den Pferden der Isoflurangruppe zu Zeitpunkten beobachtet, zu denen der prozentuale Anästhesiegasanteil signifikant geringer war als in der Halothangruppe. Daraus schlossen diese Autoren, dass Isofluran ein stärkeres Sedativum als Halothan bei diesen Pferden darstellte.

Grosenbaugh et al. (1998) verglichen die Aufwachphasen von Pferden nach Sevofluran-, Isofluran- oder Halothananästhesie. Die Aufwachzeit nach

Sevofluran war ähnlich wie nach Isofluran und kürzer als nach einer Halothananästhesie. Die Qualität des Aufwachens der Pferde nach Sevofluran übertraf diejenige nach Isofluran und Halothan.

Bei Donaldson et al. (2000) finden wir einen Unterschied in der Aufwachphase zwischen Halothan und Isofluran. In dieser klinischen Studie an Pferden wurden kürzere und qualitativ schlechtere Aufwachphasen nach Isoflurananästhesie gefunden.

2.2.3.4. Andere Wirkungen und Nebenwirkungen

Halothan hat eine stärkere hepatotoxische Wirkung als Isofluran. Der Grund dafür ist die geringere Lipidlöslichkeit des Isoflurans, was eine schnellere Elimination aus dem Körper bewirkt (Steffey et al., 1996) und das geringere Umsetzen von Isofluran zu potentiellen schädigenden Substanzen in der Leber (Holaday et al., 1975).

Ausserdem bleibt der hepatische Blutfluss unter Isoflurananästhesie besser erhalten als unter Halothananästhesie (Gelman et al., 1984a).

Allerdings sind verschiedene Publikationen bekannt, in denen die Hepatotoxizität von Isofluran bei Menschen hervorgehoben wird (Carrigan et al., 1987, Stoelting et al., 1987).

2.3. Medetomidin

2.3.1. Wirkungsweise von α_2 -Adrenozeptor Agonisten

Nachdem nach Ahlquist (1948) die Adrenozeptoren aufgrund der unterschiedlichen Wirkung von Noradrenalin und Adrenalin auf isoliertes Gewebe in α - und β -Adrenozeptoren unterteilt worden waren, wurde die Wissenschaft in den Siebziger- und Achtziger-Jahren auf die Fährte der Unterklassen der α -Adrenozeptoren geführt (Berthelsen et al., 1977; Molinoff, 1984). Die postsynaptisch gelegenen Rezeptoren wurden α_1 -adrenerge Rezeptoren genannt, diejenigen Rezeptoren, die präsynaptisch lokalisiert sind und für die Regulation der Abgabe von Neurotransmittern zuständig sind, α_2 -adrenerge Rezeptoren.

Allerdings schien die anatomische Einteilung ungenügend und deshalb werden heute diese Rezeptoren auf der Basis ihrer Sensitivität gegenüber den verschiedenen agonistisch und antagonistisch wirksamen Substanzen eingeteilt (Timmermans et al., 1982). Die klassischen spezifischen α_1 -Adrenozeptor Agonisten sind Phenylephrin und Methoxamin, spezifischer Antagonist dieser Untergruppe ist das Prazosin.

Bei den α_2 -Adrenozeptoren sind Clonidin, Xylazin, Detomidin, Romifidin und Medetomidin die agonistisch wirkenden Substanzen, wohingegen Atipamezol, Tolazolin, Yohimbin, Idazoxan die Antagonisten sind (Scheinin et al., 1989).

Byland (1988) zeigte weiter die Existenz von mindestens 3 Untergruppen der α_2 -Rezeptoren.

Adrenerge Rezeptoren gehören zu den sogenannten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (Guanin-Nukleotid-bindende Rezeptoren). Sie sind charakterisiert durch 7 hydrophobe Regionen, die jeweils aus 20-30 Aminosäuren bestehen. Sie überspannen die ganze Zellmembran.

Die Aktivierung dieser Rezeptoren zieht 3 verschiedene Antwortmechanismen nach sich.

Einerseits hemmen alle α_2 -adrenergen Rezeptoren im aktivierten Zustand die Adenylat-Zyklase, was einen Abfall des zyklischen AMP-Gehaltes (cAMP) nach sich zieht. cAMP aktiviert physiologischerweise eine Protein-Kinase (Stryer, 1988). Durch die fehlende Aktivierung dieses Enzyms entfällt die Phosphorylierung von Regulator-Proteinen. Dieser Abfall des cAMP ist sehr wichtig (Gierschik et al., 1988), jedoch nicht ausreichend für die Effekte der α_2 -Adrenozeptoren. Der zweite Mechanismus ist das Ausströmen von Kalium-Ionen aus der aktivierten Zelle. Dies hyperpolarisiert die Zelle und macht sie unempfindlich für exzitatorische Signale.

Weiter kann die Aktivierung dieser Rezeptoren den Kalzium-Einstrom in die Zelle verhindern, was für den inhibitorischen Effekt bezüglich der Sekretion von Neurotransmittern verantwortlich sein soll (Maze et al., 1997).

2.3.2. Pharmakologische Eigenschaften

Die gebräuchlichen α_2 -Adrenozeptor Agonisten Xylazin, Detomidin, Medetomidin sind aromatische Verbindungen und sehr lipophil. Xylazin gehört zur Gruppe der Thiazole, Detomidin und Medetomidin sind Imidazol-Abkömmlinge (Salonen, 1992).

Alle diese Substanzen sind schwache Basen und kommen somit im physiologischen pH-Milieu vor allem in der nicht-ionisierten Form vor (Salonen, 1992).

Die orale Verabreichung von α_2 -Agonisten ist mit einer niedrigen Verfügbarkeit gekennzeichnet, deswegen werden diese Medikamente intramuskulär (i.m.) oder intravenös (i.v.) verabreicht. Xylazin scheint beim Pferd bei i.m. Injektion jedoch eine ungenügende Wirksamkeit zu zeigen (Salonen, 1992).

Diese α_2 -adrenergen Agonisten zeigen eine kurze Anflutungszeit, deswegen tritt der sedative wie auch der analgetische Effekt bei i.v. Injektion innerhalb weniger Minuten ein (Salonen, 1992).

Detomidin und Medetomidin haben eine höhere Affinität zu Plasmaproteinen als Xylazin. Aus diesem Grund ist das Verteilungsvolumen von Detomidin und Medetomidin geringer als man aufgrund der Lipophilie annehmen würde (Garcia-Villar et al., 1981; Salonen, 1989a; Salonen et al., 1989b).

Die Konzentration im Gehirn allerdings ist bei Detomidin wie bei Medetomidin 3-4 mal höher als im Plasma, während bei Xylazin im Gehirn nur eine 2 mal höhere Konzentration als im Plasma festgestellt wird (Salonen, 1986; Salonen, 1989a).

Die Eliminationshalbwertszeit dieser Medikamente ist kurz und beträgt zwischen 30 und 90 Minuten, die Clearance ist hoch (20-80 ml kg min)⁻¹ (Salonen, 1992).

Zudem erwähnt Salonen (1992) eine unpublizierte Studie, in der gezeigt wurde, dass bei Hunden die Halbwertszeit von Medetomidin dank einer Atipamezolinjektion verkürzt werden konnte. Eventuell könnte dieser Effekt auf der Wiederherstellung eines normalen Blutflusses in der Leber, und somit einer erhöhten Stoffwechselaktivität respektive Abbauleistung derselben basieren.

Bei Ponies wurde nach einer Xylazin-Injektion der Antagonist Yohimbin appliziert, dies hatte aber keinen Einfluss auf die Verfügbarkeit von Xylazin (Dyer et al., 1987).

Bei den meisten Tieren gelingt die Beschreibung der Verteilung der α_2 -Agonisten im Körper am besten mit Hilfe eines offenen 2-Kompartement-Modells (Salonen, 1989a; Bettschart-Wolfensberger et al., 1999a).

Detomidin und Medetomidin werden in der Leber abgebaut (Salonen, 1986; Salonen, 1989a; Salonen et al., 1990).

2.3.3. Wirkungen von α_2 -Adrenozeptor Agonisten

2.3.3.1. Übersicht

Physiologische Funktionen der α_2 -Adrenozeptoren sind in Tabelle 2 aufgelistet (nach Scheinin et al., 1989).

Modulationen des sympathischen Erregungszustandes, der Wachsamkeit, der Nozizeption, des Bewusstseins ebenso wie der kardiovaskulären und endokrinen Funktionen gehören ins Wirkspektrum der α_2 -Adrenozeptoren (Short, 1992).

Tabelle 2: Physiologische Funktionen

Physiologische Funktionen von α_2-Adrenozeptoren	
Lokalisation	Funktion
Nervensystem (zentral und peripher)	Verhinderung von Neuronenaktion und Abgabe verschiedener Transmitter → Reduktion der sympathischen Stimulation, daraus ergibt sich: → kardiovaskuläre Depression → Sedation, Analgesie
Endokrine Organe → Adenohypophyse → Neurohypophyse → Niere (juxtaglomeruläre Zellen) → Pankreas (β -Zellen)	Wachstumshormon-Abgabe ↑ ADH-Sekretion ↓ Renin-Ausschüttung ↓ Insulin-Abgabe ↓
Auge	Intraokulärer Druck vermindert
Fettgewebe	Lipolyse vermindert
Thrombozyten	Aggregation
glatte Muskulatur der Gefäße	Vasokontraktion

2.3.3.2. Endokrine Wirkungen

Die Verminderung des antidiuretischen Hormones bewirkt einen verstärkten Harnabsatz (Reid et al., 1979).

Durch die verminderte Renin-Ausschüttung verringert sich die Konzentration an Aldosteron, was eine vermehrte Harnbildung zur Folge hat.

Die Motilität des Gastrointestinaltraktes wird vermindert. Die Freisetzung von Magensäure wird durch präsynaptische Regulation gehemmt.

Eine moderate Hyperglykämie kann auftreten, da die Ausschüttung des Insulins gedrosselt wird (Short, 1991).

Die sympathoadrenerge Antwort wird durch α_2 -Agonisten gemindert, somit kann die Stress-Antwort nach einer chirurgischen Intervention unterdrückt werden (Maze et al., 1997).

2.3.3.3. Wirkungen am Gefäßsystem

Prä- und postsynaptische α_2 -Rezeptoren finden wir in der Peripherie im venösen und im arteriellen Bereich des Gefäßsystems. Diese verursachen eine Vasokonstriktion, was nach einer i.v. Applikation eine initiale transiente Hypertension verursacht (Ruffolo, 1985).

Im Gefäßsystem existieren beide Untergruppen der α -adrenergen Rezeptoren. Drew und Whiting (1979) bewiesen dies bei der Ratte und der Katze. Sie injizierten diesen Tieren neben einem selektiven α_1 -Adrenozeptor Antagonisten (Prazosin) auch einen selektiven α_2 -Adrenozeptor Antagonisten (Yohimbin). Die Vasokonstriktion, die ohne vorherige Injektion einer der beiden Antagonisten durch Noradrenalin verursacht wurde, konnte durch beide Antagonisten verhindert werden, dies deutet auf die Präsenz beider α -Untereinheiten im Gefäßsystem hin.

Weiter wurde von Cock et al. (1983) gezeigt, dass α_2 -Agonisten in Koronararterien eine Freisetzung von Endothel-Faktoren bewirken, die eine Vasodilatation zur Folge haben.

2.3.3.4. Zentrale Wirkungen

Die Aktivierung der im ZNS befindlichen Rezeptoren ist verbunden mit Veränderungen im Turnover (Auf-Um-Abbau) verschiedener zentraler Neurotransmitter (Vizi, 1983).

Die zentralen Rezeptoren bewirken neben der hypotensiven auch sedative, analgetische, muskelrelaxierende und anxiolytische Effekte (Langer et al., 1985; Virtanen, 1986).

Die wichtigste für die sedative Wirkung zuständige Region, die von α_2 -Agonisten besetzt wird, ist der *Locus coeruleus* (De Sarro et al., 1987; Maze et al., 1997). Viele ab- und aufsteigende noradrenerge Pfade haben ihren Ursprung in dieser wichtigen Region (Dahlström et al., 1964). Mit Eintritt der Sedation senken die Tiere den Kopf, die Augenlider werden geschlossen und die Unterlippe hängt herunter. Die Pferde werden ataktisch, bei Hengsten und Wallachen sieht man oft eine Relaxation des Penis. Schwitzen kann auftreten. Die Tiere zeigen Teilnahmslosigkeit. Auf laute Geräusche oder Berührungen können sie hingegen gelegentlich sogar heftig reagieren (England et al., 1996).

Die Effekte der Sedation und Analgesie sind sehr ähnlich wie diejenigen, die durch die Aktivierung von Opioidrezeptoren hervorgerufen werden. Die Erklärung für dieses Phänomen ist einerseits die ähnliche, sogar teilweise identische (d.h. auf dem selben Neuron befindliche) Lokalisation der α_2 - wie auch der Opioid-Rezeptoren.

Andererseits sind beide Rezeptortypen an das gleiche Steuerungssystem mit derselben Auswirkung (Abfall der intrazellulären Kalium-Konzentration) gekoppelt (Thurman et al., 1996).

Die analgetische Wirkung von α_2 -Agonisten kann allerdings auch potenziert werden durch Opioide.

Die Trennung der sedativen von der analgetischen Komponente ist schwierig. Ausserdem erschwert die Tatsache, dass verschiedene Schmerzreize unterschiedlich auf die verschiedenen Analgetika ansprechen, die Auswertungen (Nolan et al., 1986). Pertovaara et al. (1991) zeigten, dass α_2 -adrenerge Rezeptoren eine Analgesie bewirken, die sowohl die supraspinalen wie auch die spinalen Bereiche einschliesst.

Die zentrale Wirkung ist auch verantwortlich für den sogenannten „anaesthetic sparing effect“. Dies bedeutet, dass dank der Beigabe eines α_2 -adrenergen Agonisten zu einer Allgemeinanästhesie der Verbrauch an Anästhetikum gedrosselt werden kann.

Bei Hunden konnte durch Medetomidin die Dosis von Halothan (Vickery et al., 1988; Räihä et al., 1989), von Isofluran (Short, 1991) oder ebenfalls von Propofol (Hammond et al., 1994) stark reduziert werden. Eine Reduktion der benötigten Inhalationsgasmenge wurde in verschiedenen Studien auch bei anderen Tierarten durch α_2 -Agonisten erzielt (Segal et al., 1989; Vickery et al., 1988; Steffey et al., 2000). Bei Menschen zum Beispiel gelang durch eine Dexmedetomidininfusion eine Isofluranreduktion von 90% (Aho et al., 1992).

Es wird bezweifelt, dass diese Wirkung nur durch eine präsynaptische Hemmung der zentralen noradrenergen Neurotransmission geschieht, denn die Reduktion der Gasmenge beträgt maximal 40% wenn man noradrenerge Pfade unterbindet (Roizen et al., 1978).

Nach Segal et al. (1989) bewirkte Medetomidin bei Ratten eine grosse Einsparung an Halothan, jedoch war nur mit dem d-Enantiomer eine Wirkung zu sehen. Die Reduktion war nicht zu beobachten, wenn man den Versuchstieren vorgängig einen kompetitiven zentralen α_2 -Adrenozeptor Antagonisten verabreicht hatte. Dies beweist, dass die Reduktion von Anästhetika dank zentraler Stimulation von α_2 -Adrenozeptoren bewirkt wird.

Dass bei der Anästhetikum-Reduktion keine Opioid-Rezeptoren oder A₁-Adenosin-Rezeptoren beteiligt sind, beweist die gleiche Studie. Naltrexon, ein Opiat-Antagonist, oder 8-Phenyltheophyllin, ein A₁-Adenosin-Antagonist, wurden jeweils vor dem Medetomidin injiziert, bewirkten aber keine Veränderung der Reduktion.

Interessant ist auch, dass bei Ratten, die mit Hilfe von intracerebroventrikulär appliziertem 6-Hydroxydopamin, welches eine Entleerung an endogenem Norepinephrin und Dopamin bewirkte, die Reduktion an Halothan nach der Injektion von Medetomidin genau gleich war, wie bei Kontrollratten. Daraus können wir schliessen, dass an dieser zentral bewirkten Einsparung an Inhalationsanästhetikum andere oder zusätzliche Mechanismen als die reine Stimulation der präsynaptischen α_2 -Adrenozeptoren beteiligt sein müssen (Segal et al., 1989).

Medetomidin soll ausserdem in hohen Dosierungen bei Ratten eine hypnotische Wirkung haben, welche somit einen Anästhesie-ähnlichen Zustand hervorruft (Doze et al., 1989).

2.3.3.5. Wirkung auf Herz-Kreislauf-Atmung

Die α_2 -Adrenozeptor Agonisten bewirken eine Reduktion der sympathischen Stimulation, was sich in einem erniedrigten Blutdruck und einer Bradykardie äussert (Ruffolo et al., 1988).

Es können eine Sinusbradykardie oder eventuell atrioventrikuläre Blöcke beobachtet werden (Short, 1991). Die tiefe Herzfrequenz ist vor allem zum Zeitpunkt der tiefen Sedation und Analgesie zu beobachten. Um die Bradykardie zu korrigieren oder zu verhindern, kann den Tieren Atropinsulfat oder Glycopyrrolat injiziert werden (Short et al., 1986).

Zu erwartende Nebenwirkungen durch diese Anticholinergika sind Tachykardien, Arrhythmien und Kolik-Symptome bei Pferden, die nicht gefastet

waren. Eine routinemässige Verabreichung von Parasympatholytika wird nicht empfohlen (Short, 1992).

Nach einer Injektion von α_2 -Adrenozeptor Agonisten steigt der Blutdruck initial an, was durch eine Stimulation von peripheren postsynaptischen Rezeptoren verursacht wird (siehe 2.3.3.3.).

Durch die nachfolgende Aktivierung zentraler Rezeptoren, die eine Senkung des Sympathikotonus bewirkt, sinkt der Blutdruck wieder, meist sogar unter die anfänglichen Werte (Short, 1991). Somit entsteht ein sogenanntes biphasisches Blutdruckprofil.

Währenddem die Länge und die Dauer der hypertensiven Phase dosisabhängig ist und bei intramuskulärer Injektion sogar ausbleiben kann, tritt die hypotensive Phase auch bei sehr geringen Dosen auf (Sarazan et al., 1989).

Der Herzauswurf ist erniedrigt und erholt sich im selben Zeitintervall wie die Herzfrequenz und der Blutdruck.

Die α_2 -Agonisten scheinen nur einen geringen Effekt auf die Atmung auszuüben. Das Atemzugvolumen, der arterielle Kohlendioxidpartialdruck ebenso wie der pH-Wert bleiben in der Norm, wohingegen der arterielle Sauerstoffpartialdruck sinkt (Short, 1991).

Die Dauer der kardiovaskulären wie auch der respiratorischen Nebenwirkungen ist dosisabhängig.

2.3.4. Allgemeine Eigenschaften des Medetomidins

Medetomidin (4-(1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl)-1H-imidazol) gehört zur Gruppe der α_2 -Adrenozeptor Agonisten und ist ein mit einer Methylbrücke versehenes Derivat des Detomidins (Virtanen, 1989a).

Medetomidin ist bis heute der spezifischste und potenteste α_2 -Adrenozeptor Agonist (Pertovaara, 1993). Experimente mit Membranen aus Rattengehirnen haben gezeigt, dass die Bindungsstärke des Medetomidins an die α_2 -

Adrenozeptoren diese von Xylazin, Detomidin und Clonidin bei weitem übertrifft (Virtanen et al., 1988). Die Selektivität für die α_2 -Adrenozeptoren ist bei Medetomidin 1620, bei Xylazin 160 und bei Detomidin 260. Die Affinität für α_1 -Adrenozeptoren hingegen scheint bei Medetomidin klein zu sein (Virtanen et al., 1988). Ebenso bindet Medetomidin nicht an verschiedene andere Rezeptoren wie β_1 - oder β_2 -, muskarinische, GABA- oder Benzodiazepin-Rezeptoren (Virtanen et al., 1988).

Medetomidin wirkt an zentralen und peripheren, an prae- und postsynaptischen Rezeptoren (Savola et al., 1986; Virtanen et al., 1988).

Die Ausschüttung, der Metabolismus und der Turnover von z.B. Noradrenalin sind durch die Wirkungen des Medetomidins herabgesetzt. Diese aktive Wirkung wird durch das d-Enantiomer (Dexmedetomidin) bewirkt, Levomedetomidin, das l-Enantiomer des racemischen Gemisches Medetomidin, hat weder sedative noch analgetische oder kardiovaskuläre Effekte (Kuusela et al., 2000).

Die Dauer der Sedation und der Analgesie sind dosisabhängig, Erhöhung der Dosis bewirkt nicht unbedingt eine stärkere Sedation sondern eine Verlängerung der Effekte (England et al., 1996). Die Dauer der Bradykardie ist nicht beeinflussbar mit Veränderungen der Dosis (Stenberg, 1989).

Medetomidin hat eine kurze Wirkdauer und kurze Halbwertszeiten, ausserdem ist die Elimination schnell (Bettschart-Wolfensberger et al., 1999a).

Die Biotransformation wird vor allem in der Leber vollbracht (Salonen, 1989a).

Medetomidin ist bei vielen domestizierten und exotischen Tierarten anwendbar, bei einigen ist neben der intravenösen auch die intramuskuläre Applikation möglich (Jalanka, 1989).

Bei Hunden und Katzen wird meistens die intramuskuläre Injektion vorgenommen, auch bei dieser Applikationsart kann allerdings homolog zu Xylazin Erbrechen auftreten (Clarke et al., 1989).

Oft wird bei Wildtieren der alleinigen Medetomidininjektion die Kombination von Medetomidin mit Ketamin vorgezogen, da mit dieser eine gute Immobilisation mit vorzüglicher Relaxation erreicht wird.

2.3.5. Medetomidin beim Pferd

Der beim Pferd am kürzesten wirksame α_2 -Agonist ist Xylazin (Garcia-Villar et al., 1981). Medetomidin scheint eine sehr ähnliche Pharmakokinetik aufzuweisen.

Die analgetische Wirkung von Medetomidin bei Pferden ist sehr potent (Kamerling et al., 1991), die Wirkdauer hingegen ist kurz (Bettschart-Wolfensberger et al., 1997). Diese Eigenschaften sind ideal für eine total intravenöse Anästhesie oder für eine Parallelinfusion zu einer Standardanästhesie, um die benötigte Menge an Inhalationsgas zu vermindern, da Veränderungen des Plasmaspiegels schnell erreicht werden können. Die Reduktion der benötigten Inhalationsgasmenge durch eine Medetomidin-Infusion oder Injektion wurde bei Ratten, Menschen, Hunden und Ponies bereits bestätigt (siehe oben).

Eine Studie von Kamerling et al. (1991) verglich die pharmakologischen Profile von Detomidin und Medetomidin bei 8 Pferden.

Sie massen nicht nur den Sedationsgrad, Herz- und Atemfrequenz, den Pupillendurchmesser und die Körpertemperatur, sondern auch die sogenannte „hoof withdrawal reflex latency“ (HWRL) und die „skin twitch reflex latency“ (STRL). Dies bedeutet, dass die Pferde eine strahlende Heizlampe auf das Fesselgelenk bzw. auf den Widerrist gerichtet bekamen, und die Zeit gemessen wurde, bis die Pferde den Huf hoben bzw. mit der Muskulatur zuckten. Diese beiden Tests untersuchten also die analgetische Komponente der Medikamente. Medetomidin verlängerte, wie Detomidin, dosisabhängig die Zeit bis zur Reaktion des Pferdes, allerdings sogar noch signifikant potenter bezüglich der

HWRL und konsequenter dosisabhängig bezüglich der STRL. Medetomidin scheint somit stärker analgetisch wirksam zu sein als Detomidin (Kamerling et al., 1991).

Beide α_2 -Adrenozeptor Agonisten bewirkten ähnlich stark ausgeprägte Bradykardien, Bradypnoe, Mydriasis und Veränderungen der Körpertemperatur. Die Unterdrückung der motorischen Aktivität war bei beiden Medikamenten ähnlich ausgeprägt. Medetomidin bewirkte eine plötzliche und tiefe Sedation. Dies hatte eine grössere Disorientierung und Ataxie zur Folge als bei Detomidin. Es wird diskutiert, ob dies durch die zusätzliche Methylgruppe des Medetomidins und das schnellere Eindringen in das zentrale Nervensystem bedingt sein könnte (Kamerling et al., 1991).

Die sedativen Effekte von Medetomidin bei 4 Ponies und 1 Pferd wurden von Bryant et al. (1991) mit denjenigen von Xylazin verglichen. Die üblicherweise verwendete Dosierung von Xylazin (1 mg/kg, i.v.) wurde mit 2 verschiedenen Dosierungen (ebenfalls intravenös) von Medetomidin verglichen. Das Resultat war, dass 10 μ g/kg Medetomidin die gleiche sedative Wirkung wie das Xylazin erbrachte, allerdings aber stärkere und länger andauernde Ataxien verursachte.

Die tiefere Dosierung des Medetomidins (5 μ g/kg) resultierte in einer schwächeren Sedation aber einem ähnlichen Ataxiegrad wie Xylazin.

Auch bei Pferden wird durch Medetomidin eine initiale Hypertension mit anschliessender Hypotension beobachtet, allerdings soll nach Bryant (1992) die Hypotension nicht so ausgeprägt ausfallen, wie nach equipotenten Dosen von Detomidin.

Der Herzauswurf fällt in ähnlicher Masse wie bei Xylazin ab (Bryant, 1992). Neben der Verminderung des Herzauswurfes bewirkte Medetomidin in dieser Studie auch eine Reduktion des Schlagvolumens.

Yamashita et al. (2000b) verglichen die kardiovaskulären Effekte von Medetomidin, Detomidin und Xylazin bei 15 Pferden. An jedem Pferd wurden 8 verschiedene Versuche durchgeführt. So erhielt jedes Tier 4 verschiedene,

steigende Dosen von Medetomidin (3, 5, 7.5, 10 µg/kg), 3 unterschiedliche, ebenfalls steigende Dosen Detomidin (10, 20, 40 µg/kg) und eine Dosis Xylazin (1 mg/kg).

Insgesamt waren die Auswirkungen der verschiedenen Medikamente sehr ähnlich: Bradykardie, verminderter Herzauswurf, reduziertes Schlagvolumen und Hypertension gefolgt von einer Hypotension. Erstaunlicherweise wurde bei der höchsten Dosis Medetomidin (10 µg/kg) und der tiefsten Dosis Detomidin (10 µg/kg) keine Hypertension festgestellt. Die durch Detomidin verursachten Nebenwirkungen auf das kardiovaskuläre System hielten im Vergleich zu Medetomidin und Xylazin länger an.

Bettschart-Wolfensberger et al. veröffentlichten verschiedene Arbeiten, die alle Medetomidin in unterschiedlichen Situationen bei Pferden erforschten (1997, 1999a, 1999b, 2001a, 2001b, 2001c, 2002).

Zunächst wurde die Pharmakokinetik von Medetomidin bei stehenden Ponies studiert (1999a). Es wurde die nötige Infusionsdosis ermittelt, die einen konstanten Medetomidin-Plasma- und Sedationsspiegel während 2 Stunden bewirkte.

Nach dieser Studie wurden die kardiopulmonären Effekte näher untersucht. Dabei wurde 9 Pferden und Ponies nach einer intravenösen Medetomidin-Bolusinjektion von 5 µg/kg eine 2 Stunden dauernde Infusion (3.5 µg/kg/h) von Medetomidin appliziert (1999b). Die Tiere verblieben alle stehend. Nach Beendigung der Infusion wurde das Medetomidin mit Hilfe von Atipamezol antagonisiert. Alle Tiere zeigten eine konstante Sedation mit minimaler Ataxie. Verglichen wurden die Daten während der Infusion mit denjenigen vor der Sedation. Die Pferde zeigten nur in den ersten 5 Minuten eine vom ursprünglichen Wert signifikant abweichende, tiefere Herzfrequenz.

Der Herzindex (Herzauswurf pro Kilogramm Körpergewicht) und das Schlagvolumen sanken (für die ersten 20 Minuten bzw. für die ersten 5 Minuten), der periphere Widerstand stieg für die ersten 20 Minuten signifikant

an und sank dann wieder in den Bereich vor der Sedation. Der arterielle Blutdruck war nach 30 Minuten bis zum Ende des Versuches signifikant tiefer, aber dennoch in einem sehr gut tolerierbaren Bereich (mittlerer arterieller Blutdruck 102 +/- 9.61 mmHg). Gleichzeitig mit dem Beginn der hypotensiven Phase fiel also der systemische Gefäßwiderstand.

Daunt et al. (1993) hatten die gleichen Versuche mit Detomidin bei Pferden durchgeführt und zu dem Zeitpunkt gleich tiefer Sedation wie bei den Medetomidin-Pferden keinen Unterschied im arteriellen Blutdruck, aber eine Erhöhung des systemischen Gefäßwiderstandes gefunden.

Eventuell war die Medetomidindosis in der Studie von Bettschart-Wolfensberger et al. (1999b) nach Abfall der Bolusinjektionsdosis so tief, dass keine Vasokonstriktion ausgelöst wurde.

Die Tiere der Medetomidin-Studie atmeten niedrigerfrequenter und der $p_a\text{CO}_2$ stieg ab der 20. Minute signifikant an.

Nach der Antagonisierung erholten sich alle Pferde rasch. Während der arterielle Blutdruck erniedrigt blieb, kehrten alle anderen Werte in die Bereiche vor der Sedation zurück. Die Autoren schliessen aus diesen Versuchen, dass eine Infusion von Medetomidin in der verwendeten Dosierung mit minimalen kardiovaskulären Nebenwirkungen gekoppelt ist, sobald die Nebenwirkungen der anfänglichen Bolusinjektion verschwunden sind.

Vermutlich bleiben diese Nebenwirkungen aus, weil Peak-Konzentrationen mit den verwendeten tiefen Dosierungen vermieden werden können (Dyck et al., 1993). Dies ist sehr vorteilhaft für die Verwendung des Medetomidins als Teil einer Allgemeinanästhesie.

Weiter wurde bei Versuchspferden die nötige Propofol-Infusionsdosis, die zusammen mit einer Medetomidininfusion eine konstante Anästhesie bewirkte, bestimmt (Bettschart-Wolfensberger et al., 2001b) und auf kardiopulmonäre Effekte getestet (Bettschart-Wolfensberger et al., 2001c). Diese Anästhesie wurde dann auch an klinischen Patienten getestet (Bettschart-Wolfensberger et

al., 2002). Dank des konstanten Medetomidin-Plasmaspiegels konnte die Propofoldosis stark verringert werden.

Die Medetomidin-Infusion verkleinerte auch den Bedarf an Desfluran in einer anderen Studie (Bettschart-Wolfensberger et al., 2001a). Die kardiopulmonären Parameter verblieben stabil während der ganzen Anästhesie und die Aufwachphase wurde als gut oder sogar exzellent bezeichnet.

Die Antagonisierung des Medetomidins kann mit Hilfe des Atipamezols vorgenommen werden (Kamerling et al., 1991). Dieser Antagonist ist 200 bis 300 mal selektiver für die α_2 -Rezeptoren als Idazoxan oder Yohimbin (Virtanen et al., 1989b). Allerdings muss man berücksichtigen, dass durch eine Antagonisierung auch die analgetischen Effekte des Medetomidins aufgehoben werden (Ewing et al., 1993). Bettschart-Wolfensberger et al. (1999a) zeigten, dass Medetomidin nicht kumuliert und somit eine Antagonisierung normalerweise nicht nötig ist.

3. Material und Methoden

3.1. Patienten

3.1.1. Auswahl und Einteilung der klinischen Patienten

Alle Pferde, die in diese Arbeit einbezogen wurden, waren Patienten der Pferdeklinik der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Zürich. Berücksichtigt wurden nur elektive Operationen. Koliker oder sonstige Notfalleingriffe befinden sich demzufolge nicht im Patientengut. Ausserdem wurden Operationen, bei denen die Augen im Operationsfeld oder in dessen Nähe lagen (und somit durch sterile Abdecktücher verdeckt waren) nicht miteinbezogen. Ebenso wurden Zuchthengste von diesem Versuch ausgeschlossen, aufgrund der möglichen negativen Eigenschaften des bei allen Pferden verwendeten Sedativums Acepromazin.

Die Pferde wurden zufällig in die ISO oder MED-Gruppe eingeteilt.

Gewicht, Rasse, Alter und Geschlecht der Tiere sowie die vorgenommenen Operationen sind in den Tabellen 3 und 4 näher zusammen gestellt.

Tabelle 3: Angaben zu den verwendeten Patienten der ISO-GRUPPE:

Pferd	Gewicht (kg)	Alter (J)	Rasse	Geschlecht	Operation
1	460	3	Holsteiner	Wallach	Bursa entf
2	440	14	Araber Vollblut	Stute	Revision Bursa entf
3	430	7	Freiberger	Stute	Sequester entf
4	440	2	Inländer	Hengst	Kastration
5	500	3	Freiberger	Hengst	Kastration
6	540	4	Inländer	Stute	Arthroskopie
7	540	12	Irländer	Stute	Griffelbein entf
8	540	12	Irländer	Stute	Knochensplitter entf
9	460	4	Lusitano	Hengst	Kastration
10	470	11	Araber Vollblut	Stute	Schraube entf
11	570	5	Württembergischer	Wallach	Arthroskopie
12	630	5	Inländer	Wallach	Griffelbein entf
13	620	4	Holsteiner	Hengst	Kastration
14	480	2	Württembergischer	Stute	Griffelbein entf
15	580	5	Friese	Wallach	Arthroskopie
16	550	21	Ungare	Wallach	Penisamputation
17	580	19	Lusitano	Hengst	Kastration
18	570	8	Inländer	Wallach	Abszess entf
19	340	7	Paso	Hengst	Kastration
20	420	15	Araber Vollblut	Stute	Ovarialtumor entf

Tabelle 4: Angaben zu den verwendeten Patienten der MED-GRUPPE:

Pferd	Gewicht (kg)	Alter (J)	Rasse	Geschlecht	Operation
1	550	6	Hannoveraner	Wallach	Arthroskopie
2	440	14	Araber Vollblut	Stute	Bursa entf
3	570	6	Hannoveraner	Wallach	Arthroskopie
4	540	5	Inländer	Stute	Sarkoid
5	380	2	Traber CH	Stute	Arthroskopie
6	480	8	Vollblut	Wallach	Arthroskopie
7	535	6	Inländer	Wallach	Arthroskopie
8	460	9	Quarter Horse	Stute	Griffelbein entf
9	580	3	Inländer	Stute	Arthroskopie
10	570	5	Inländer	Stute	Arthroskopie
11	450	?	Franzose	Stute	Griffelbein entf
12	650	7	Inländer	Stute	Arthroskopie
13	550	4	Friese	Hengst	Kastration
14	600	3	Hannoveraner	Hengst	Kastration
15	400	2	Vollblut	Stute	Gleichbein Fraktur
16	570	5	Friese	Hengst	Kastration
17	420	1	Tinker	Hengst	Kastration
18	640	3	Inländer	Hengst	Kastration
19	590	12	Freiberger	Stute	Ovarialtumor entf
20	610	14	Franzose	Wallach	Arthroskopie

3.2. Vorbereitung der Pferde

Alle Pferde wurden vor der Anästhesie klinisch untersucht. Die Herz- und Atemfrequenz wurde bestimmt, die Temperatur gemessen. Die Lunge wurde auskultiert. Die Farbe der Schleimhäute wurde beurteilt und die kapilläre Füllungszeit bestimmt. Wir verwendeten keine Pferde, welche krankhafte Befunde aufwiesen.

Alle Pferde wurden mindestens 10 Stunden gefastet. Wasser stand *ad libitum* zur Verfügung.

Am Morgen des Operationstages erhielten die Tiere einen Venenkatheter in die Vena jugularis. Die vorgesehene Stelle wurde folgendermassen vorbereitet: Rasieren oder Scheren der Haare, Reinigung mit Hibiscrub (Hibiscrub[®], Astrazeneca; Vertrieb Schweiz: SSL Healthcare Schweiz AG, Basel), Desinfektion mit Chlorhexidin (Chlorhexidin 0.5%, Lösung Cl n. Rp.; G.Streuli&Co. AG, Uznach). Ein Lidocaindepot wurde subkutan gelegt mit 1-2 ml Lidocain (Lidocain-Hyaluronidase 2%[®], G.Streuli&Co. AG, Uznach).

Die gewählte Halsseite für den Katheter war abhängig von der Lagerung des Pferdes während der Operation. Bei dem Katheter handelte es sich um einen Zentralvenenkatheter mit FloSwitch (14G/2.0x160 mm) (Secalon[®] Ohmeda, Hatfield, UK). Sobald dieser gelegt und mit Einzelknopfheften fixiert worden war, wurde er mit physiologischer Kochsalzlösung (NaCl 0.9%, Fresenius, Fresenius Kabi AG, Stans) gespült und mit einem Verschlussstopfen (IN-Stopfen, B. Braun AG, Melsungen, Deutschland) verschlossen.

Zur Tetanusprophylaxe erhielten die Pferde einen Toxoid-Impfstoff i.m. (Equilis Tetanus-Vaccine ad us. vet., Veterinaria AG, Zürich).

Die Antibiose beinhaltete bei allen Tieren die Gabe von 30'000 IE/kg Penicillin i.v. (Penicillin Na[®] ad us. vet., G.Streuli&Co. AG, Uznach), 7 mg/kg Gentamicin i.v. (Gentamicin ad us. vet., G.Streuli&Co. AG, Uznach).

Zur Analgesie bekamen die Pferde entweder Flunixin-meglumin 1 mg/kg i.v. (Flunixin[®] ad us. vet., Schweiz. Serum-& Impfinstitut, Bern) oder Phenylbutazon 4 mg/kg i.v. (Butadion[®] ad us. vet., Streuli AG, Uznach). Bei schmerzhaften Operationen an Knochen oder Gelenken (z.B. Arthroskopien) wurde Phenylbutazon verabreicht, bei anderen Operationen mit eher viszerale Schmerzen Flunixin-meglumin.

Antibiotika und Analgetika wurden eine halbe Stunde vor Beginn der Operation durch den Venenkatheter in der Vena jugularis appliziert.

3.3. Anästhesie-Ablauf

3.3.1. Sedation

Eine Stunde vor der geplanten Anästhesieeinleitung wurde den Tieren beider Gruppen 0.03 mg/kg Acepromazin intramuskulär appliziert (Prequillan[®], Fatro S.p.A., Ozzano Emilia BO, Italien).

Die ISO-Gruppe erhielt zur Sedation Xylazin (1.1 mg/kg, Xylazin Streuli ad us. vet.[®], Streuli & Co. AG, Uznach) langsam intravenös.

Von der Gesamtdosis wurden dem Pferd in der Boxe 0.2 mg/kg injiziert.

Das Maul wurde ausgespült, um allfällige Nahrungsreste aus der Mundhöhle zu entfernen. Danach wurde das Tier in die Aufwachboxe verbracht, ein Kopfschutz angebracht und die restliche Menge Xylazin langsam i.v. verabreicht, bis eine tiefe Sedation erreicht wurde.

Erklärung: Das Stadium der tiefen Sedation ist gekennzeichnet durch Kopftiefhaltung, leichtes Schwanken, vor allem der Hinterhand, Teilnahmslosigkeit und geringe bis keine Reaktion auf dezente Bewegungen in der Umgebung.

Sofern die Pferde schon mit weniger als der errechneten Dosis genügend tief sediert waren, wurde die Injektion abgebrochen. Die nicht injizierte Menge wurde schriftlich festgehalten.

Waren die Pferde ungenügend sediert, wurde weiteres Xylazin in der Dosierung 0.2 mg/kg langsam injiziert. Dieser Vorgang wurde solange wiederholt, bis ein zufriedenstellender Sedationsgrad erreicht worden war. Im Stadium der tiefen Sedation wurde nochmals die Herzfrequenz ermittelt. Sank die Herzfrequenz unter einen Wert von 18-20 Schlägen pro Minute, bekam der Patient 1.8-3 µg/kg Atropin (Atropinsulfat 0.1%, Kantonsapotheke Zürich)

Die Pferde wurden nur eingeleitet, sofern die erneute Auskultation des Herzens eine Frequenz von über 20 Schlägen pro Minute ergab.

Die MED-Gruppe erhielt 7 µg/kg Medetomidin (Domitor[®], Orion Corporation, Espoo, Finnland) langsam intravenös. Bei der Applikation hinsichtlich des Erreichens des Sedationsstadiums wurde ebenso vorgegangen wie beim Xylazin in der ISO-Gruppe. Die Pferde erhielten 0.14 µg/kg Medetomidin in der Boxe. Nach der Spülung der Mundhöhle, dem Verbringen in die Aufwachboxe und das Überstreifen des Kopfschutzes wurde die restliche Menge Medetomidin appliziert. Sofern das Stadium der tiefen Sedation bereits bei einer geringeren Menge erreicht worden war, wurde die Injektion gestoppt und die verbliebene Menge Medetomidin notiert. Waren die Pferde ungenügend sediert, erhielten sie eine weitere Injektionsdosis von 0.14 µg/kg Medetomidin. Diese Vorgehensweise wurde solange wiederholt, bis die Pferde sich in einem tiefen Sedationsstadium befanden. In diesem Stadium wurde erneut die Herzfrequenz ermittelt und gegebenenfalls Atropin injiziert. Die Einleitung der Pferde geschah nur, sofern die Pferde eine Herzfrequenz von über 20 Schlägen pro Minute aufwiesen.

3.3.2. Einleitung

Zur Anästhesieeinleitung wurde 2.2 mg/kg Ketamin (Narketan[®] 10 ad us. vet., Chassot AG, Belp-Bern) zusammen mit 0.02 mg/kg Diazepam (Valium[®] 10 mg, Roche Pharma AG, Reinach) zügig intravenös injiziert.

Nach dem Niedergehen wurde der Kopfschutz entfernt, die Tiere intubiert und mit Hilfe eines Kranes auf den Operationstisch verbracht. Dort wurden sie entsprechend der Operationsindikation gelagert. Die Ohren wurden mit Wattebäuschen verschlossen, um akustische Reize weitgehend von den Pferden abzuhalten. Die *Corneae* wurden mit Vitamin A-Augensalbe benetzt (Vitamin A Dispersa[®], Novartis Ophthalmics AG, Hettlingen).

3.3.3. Unterhalt

3.3.3.1. Verwendete Medikamente

Nach der Intubation wurden die Pferde so schnell wie möglich an das Inhalationsgerät angeschlossen (innerhalb 3-5 Minuten nach Ketamin-Applikation). Das verwendete Inhalationsgas war bei beiden Gruppen Isofluran (Forene[®], Abbott AG, Baar) in 100% Sauerstoff. Zu Beginn der Anästhesie betrug bei allen Pferden die Verdampfereinstellung 3%. Diese wurde nach 3 Minuten der Anästhesie den individuellen Bedürfnissen des entsprechenden Pferdes angepasst.

Die MED-Gruppe wurde sofort auch an die Medetomidin-Infusion (3.5 µg/kg/h) angeschlossen, die mittels einer Spritzenpumpe (PHOENIX D, Schoch electronics AG, Regensdorf) verabreicht wurde. Zu diesem Zweck wurde Domitor[®] mit NaCl zu einer 1:10 Lösung verdünnt.

Alle Pferde erhielten eine Ringer-Laktat-Infusion, (5 ml/kg/h, Ringer-Lactat, Fresenius Kabi AG, Stans).

Zur Unterstützung des Blutdruckes (erwünschter minimaler mittlerer arterieller Blutdruck = 70 mmHg) wurde mit Hilfe eines Infusomaten (Volumed[®], µPV2001, Arcomed AG, Regensdorf-Zürich) Dobutamin (Dobutrex[®], Eli Lilly S.A., Vernier/Genf) verabreicht. Allen Pferden wurde das Dobutamin parallel zu der Ringer-Laktat-Infusion verabreicht und den jeweiligen Bedürfnissen angepasst. Die maximale Dosis betrug 1.25 µg/kg/min. Die verwendete Menge wurde aufgezeichnet.

3.3.3.2. Zusätzliche Medikamente

Falls dies nötig erschien wurde die Anästhesie mit Ketamin (50-100 mg/Pferd) oder in der ISO-Gruppe auch mit Xylazin (20-40 mg/Pferd) vertieft.

Wenn ein Pferd den Kopf oder gar die Beine bewegte, wurde Thiopental (0.5-1 mg/kg i.v.) (Pentothal[®], Abbott AG, Baar) injiziert.

Die jeweilige benötigte Menge der verabreichten Medikamente wurde notiert.

Bei einer sehr starken Bradykardie (Herzfrequenz unter 20) oder einer ausgeprägten Arrhythmie wurde den Pferden Atropin (maximal zweimalig, jeweilige Dosis: 1.8-3 µg/kg) verabreicht, um die Herzfrequenz zu normalisieren bzw. die Arrhythmie zu beheben.

Atipamezol (Antisedan[®], Orion Corporation, Espoo, Finland), der Antagonist des Medetomidins, wurde bei allen Pferden der MED-Gruppe für den Notfall bereitgehalten.

3.3.3.3. Harnblasenkatheterisierung

Alle Pferde der MED-Gruppe erhielten einen Harnkatheter, da die diuretische Wirkung des Medetomidins bekannt war (Bettschart et al., 1999a). Die vorgängige Waschung der Scheide bzw. des Penis geschah mit Hibiscrub[®]. Mit sterilen Handschuhen wurde ein mit Kathetergleitgel (Kathetergleiter mit

Lidocain 2%, Kantonsapothek Zürich) bestrichener Harnkatheter in die Urethra eingeführt, fixiert und das andere Ende in einen am Boden stehenden Eimer abgeleitet.

Entfernt wurde der Harnkatheter erst in der Aufwachboxe.

3.4. Anästhesie-Überwachung

Sämtliche Messungen wurden anhand eines Datex-Ohmeda Cardiocap/5 (Anandic, AVL, Schaffhausen) durchgeführt. Der Cardiocap wurde in regelmässigen Abständen kalibriert, um Abweichungen in den Messungen vorzubeugen. Alle Daten wurden permanent überwacht und alle 5 Minuten aufgezeichnet.

3.4.1. Respiratorische Parameter

Die Atemfrequenz wurde am Monitor abgelesen und falls nötig anhand der Thoraxbewegungen nachgezählt.

Die kapnometrischen Daten, die dem Monitor entnommen und aufgezeichnet wurden, waren folgende: inspiratorische und expiratorische Prozentzahl an Isofluran ($F_i \text{ Iso}$, $ET \text{ Iso}$), inspiratorische prozentuale Konzentration an Sauerstoff ($F_i \text{ O}_2$), expiratorische Konzentration an Kohlendioxid ($ET \text{ CO}_2$, in mmHg).

Die arterielle Blutentnahme wurde bei allen Pferden an der *Arteria facialis* durchgeführt. Dazu wurde ein arterieller Katheter gelegt (Insyte[®], 22 gauge/25 mm, Vialon, Becton Dickinson UK, Oxford, UK) und mit Tesaband fixiert. Durch den Transducer (T-150-AD, Viggo-Spectramed, Swindon, UK), der auf Herzhöhe befestigt wurde, konnte der arterielle Katheter für die Messung des arteriellen Blutdruckes mit dem Cardiocap verbunden werden. Am 3-Wege-Hahn des Transducers wurde zudem das Blut für die arterielle Blutgasanalyse

entnommen. Falls in den ersten Minuten kein Katheter gesteckt werden konnte, wurde die Blutentnahme für die arterielle Blutgasanalyse mittels einer 2 ml-Spritze mit schwarzer Kanüle (0.7 x 30) durchgeführt.

Die Entnahme des arteriellen Blutes erfolgte erstmals 5 Minuten nach der Einleitung und im Folgenden alle 30 Minuten. Das Blut wurde entweder sofort analysiert (ISTAT, Abbott, Baar) oder in Eiswasser gelagert und innerhalb von zwei Stunden zur Analyse in das Zentrallabor der Veterinärmedizinischen Fakultät gebracht (Blutgas-System Rapidlab 248, Bayer Vital GmbH, Fernwald, Deutschland).

3.4.2. Herz-Kreislauf-Parameter

Die Herzfrequenz wurde entweder am EKG oder der Zahl des Pulsoxymeters abgelesen. Falls die Herzfrequenz unter 30 Schlägen pro Minuten sank, und diese somit aus technischen Gründen vom Monitor nicht mehr angezeigt werden konnte, wurde der Puls an der *Arteria facialis* palpatorisch ermittelt.

Um die Richtigkeit des Cardiocaps zu überprüfen, wurde auch bei Frequenzen über 30 in regelmässigen Abständen die Pulsfrequenz gezählt und mit der Zahl auf dem Monitor verglichen.

Der Blutdruck wurde der arteriellen Messung entnommen. Sofern aus technischen Gründen noch kein arterieller Zugang vorhanden war, wurde der durch die Blutdruckmanschette oszillometrisch ermittelte, nicht invasive Blutdruck aufgezeichnet und dies vermerkt.

3.4.3. Reflexe / Abwehrbewegungen

Die Anästhesietiefe wurde immer von der gleichen Person beurteilt. Der Lidreflex wurde mindestens alle 5 Minuten ausgelöst. Erwünscht war ein gut auslösbarer Lidreflex. Mögliche Beurteilungen waren: vorhanden oder nicht

vorhanden, stark-schwach-mittelmässig ausgeprägt. Ein Abweichen vom erwünschten Reflex wurde mit den anderen Parametern Nystagmus, eventuell auftretende Kopf- oder Beinbewegungen ebenso wie Herz- und Atemfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffsättigung und diversen kapnometrischen Daten zusammen ausgewertet. Erschien das Pferd aufgrund seiner Augenreflexe, den diversen kardiopulmonären Daten und/oder Abwehrbewegungen mit den Beinen oder dem Kopf als zu oberflächlich in der Anästhesie, wurden die entsprechenden Medikamente verabreicht.

Wurde das Pferd als zu tief in Anästhesie gewertet, wurde sofort versucht, die Anästhesietiefe wieder anzupassen, indem die Isoflurankonzentration verringert wurde.

3.5. Aufwachphase

3.5.1. Postoperative Medikamentenapplikation

Pferde, die sehr schmerzhaften Operationen unterzogen werden mussten, erhielten entweder 0.1 mg/kg Morphin (Morphin-HCl, Sintetica S.A., Mendrisio) intramuskulär oder 0.04 mg/kg Butorphanol (Morphasol[®] ad us.vet., Dr. E. Gräub AG, Bern) intravenös 20 Minuten vor dem erwarteten Ende der Operation.

Als postanästhetische Sedation erhielt die MED-Gruppe 2 µg/kg Medetomidin, die Pferde der ISO-Gruppe hingegen 0.2 mg/kg Xylazin.

3.5.2. Überwachung

War die Operation beendet und eventuelle Verbände angelegt, wurde das Pferd wieder an den Kran gehängt, der Kopfschutz übergezogen, vom Inhalationsgerät abgehängt und die Medetomidin-Infusion gestoppt. Für den Transport in die Aufwachbox wurde nie länger als 3 Minuten benötigt.

Das Auge wurde in dieser Zeit und in der folgenden Anfangszeit der Aufwachphase gut kontrolliert. Sobald die Pferde Nystagmus zeigten, wurde ihnen langsam intravenös das Sedativum gespritzt. Die Augen der Pferde wurden vor Licht geschützt.

Den Pferden wurde durch den Tubus, oder falls sie schon extubiert waren, durch die Nasengänge Sauerstoff supplementiert (15 l /Min/500 kg).

Sobald die Pferde Schluckreflexe zeigten, wurde die Manschette des Tubus entleert und der Tubus aus der Trachea entfernt. War dies geschehen, liess man die Pferde allein in der Aufwachboxe; die Türe wurde geschlossen.

Durch ein Fenster und eine Überwachungskamera konnten die Pferde während der ganzen Aufwachphase beobachtet werden. Die Pferde wurden nicht assistiert in der Aufstehphase.

Die Aufwachphase wurde in verschiedene Abschnitte eingeteilt. Die totale Zeit wurde festgehalten, ebenso wie die einzelnen Zeiten, die das Pferd in Seitenlage bzw. in Brustlage verbrachte. Die Qualität der Aufwachphase wurde nach den in der Tabelle 5 aufgelisteten Scores beurteilt.

Tabelle 5: Einteilung der Aufwachphasen

Qualität	Verhalten des Pferdes
1	exzellent, Stand bei erstem Versuch
2	gut, leichte Ataxie
3	mittelmässig, mehrere Versuche bis Stand, Pferd bleibt ruhig
4	schlecht, mehrere Versuche bis Stand, Pferd ist aufgeregt
5	sehr schlecht, hohe Verletzungsgefahr

3.6. Statistische Auswertung der Daten

Alle gesammelten Daten wurden mit Hilfe von t-Tests zwischen den Gruppen verglichen.

Da die Zeiten der verschiedenen Operationen auch innerhalb der einzelnen Gruppen stark variierten, wurden die Daten über die Zeit gemittelt (Summe der Ergebnisse geteilt durch Anzahl der Ergebnisse).

Der t-Test wurde jeweils mit 2 Endflächen und der Form 3 durchgeführt.

Falls das Resultat einen p-Wert kleiner als 0.05 ergab, wurde dies als statistisch signifikanter Unterschied interpretiert.

4. Resultate

Die Resultate werden, sofern nicht in anderem Sinne erläutert, als Mittelwerte der jeweiligen Gruppe über die gesamte gemessene Zeit +/- die Standardabweichung dargestellt. Zeitweise wird auch der sogenannte „range“ angegeben, dies ist die Spannweite der erhaltenen Daten (kleinster Wert und grösster Wert der gesamten Gruppe, nicht der Mittelwerte).

4.1. Patienten

Die Körpergewichte der Pferde waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen. Die MED-Gruppe hatte ein Mittel von 529.25 +/- 80.5 kg, die ISO Gruppe hingegen von 508 +/- 75.6 kg.

Das mittlere Alter der MED-Gruppe betrug 6.05 +/- 3.8 Jahre, das der ISO-Gruppe 8.15 +/- 5.5 Jahre, der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

In der MED-Gruppe befanden sich 13 orthopädische Operationen und 7 Weichteiloperationen, 13 Pferde lagen in Rückenlage und 7 Pferde wurden in Seitenlage operiert.

Die ISO-Gruppe beinhaltete 11 Orthopädien und 9 Operationen der Weichteile, Rückenlage war bei 11 Pferden nötig, 9 Pferde lagen in Seitenlage.

4.2. Sedation

In der MED-Gruppe benötigten 2 Pferde mehr Medetomidin als für ihr Gewicht berechnet worden war. Dies waren Pferd 3 (+ 1.14 ml Domitor = 2 µg/kg) und Pferd 11 (+1 ml Domitor = 1.8 µg/kg).

Pferd 1 brauchte 1 ml weniger Domitor um eine genügende Sedation zu erreichen, die gesamte Dosis für diesen Patienten betrug also: 5.18 µg/kg.

Die gesamte durchschnittliche Dosis für die ganze MED-Gruppe betrug somit 7.099 µg/kg. Diese Erhöhung der Dosis ist statistisch nicht signifikant.

In Abbildung 1 sind die beiden Werte dargestellt. Die berechneten Werte sind rot, die benötigten Mengen blau.

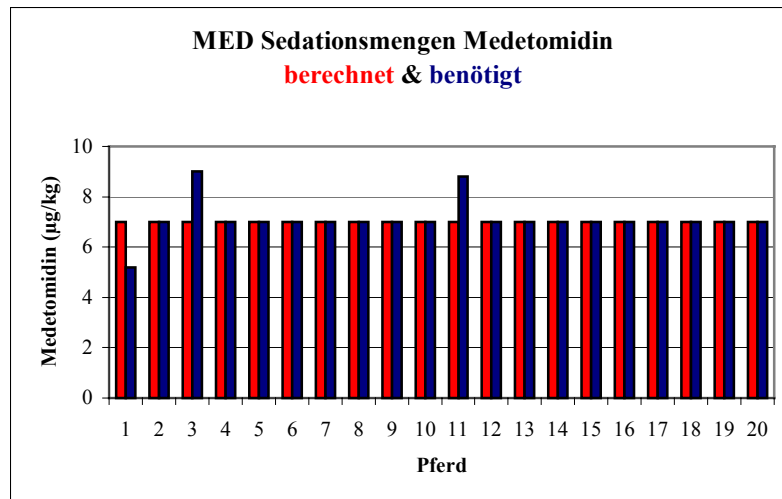


Abbildung 1: Sedationsmengen Medetomidin

In der ISO-Gruppe wurde 14 Pferden weniger Xylazin als berechnet injiziert:

Pferd 1 (-14 ml, totale Dosis: 0.49 mg/kg),

Pferd 2 (-7 ml, totale Dosis: 0.8 mg/kg),

Pferd 3 (-10 ml, totale Dosis: 0.64 mg/kg),

Pferd 4 (-8 ml, totale Dosis: 0.74 mg/kg),

Pferd 5 (-10 ml, totale Dosis: 0.7 mg/kg),

Pferd 11 (-5 ml, totale Dosis: 0.89 mg/kg),

Pferd 12 (-7 ml, totale Dosis: 0.85 mg/kg),

Pferd 13 (-18 ml, totale Dosis: 0.53 mg/kg),

Pferd 14 (-15 ml, totale Dosis: 0.62 mg/kg),

Pferd 16 (-16 ml, totale Dosis: 0.55 mg/kg),

Pferd 17 (-10 ml, totale Dosis: 0.73 mg/kg),

Pferd 18 (-12 ml, totale Dosis: 0.69 mg/kg),

Pferd 19 (-12 ml, totale Dosis: 0.68 mg/kg),

Pferd 20 (-7 ml, totale Dosis: 0.77 mg/kg).

Keines der übrigen Pferde dieser Gruppe brauchte mehr Xylazin als errechnet worden war. Somit erniedrigte sich die durchschnittliche Sedationsdosis des Xylazins von 1.1 mg/kg auf 0.82 mg/kg.

Der Unterschied zwischen der wirklichen und der theoretischen Dosis ist signifikant. Der p-Wert beträgt 1.03×10^{-5} .

In Abbildung 2 sind die berechneten Werte (blau) den benötigten (rosa) gegenübergestellt.

Pferd 8 der ISO-Gruppe zeigte während der Sedation eine Herzfrequenz von 16 pro Minute (ursprüngliche Frequenz vor Sedation: 30 pro Minute), nach 1 mg Atropin stieg die Frequenz auf 24 pro Minute und das Pferd konnte normal eingeleitet werden.

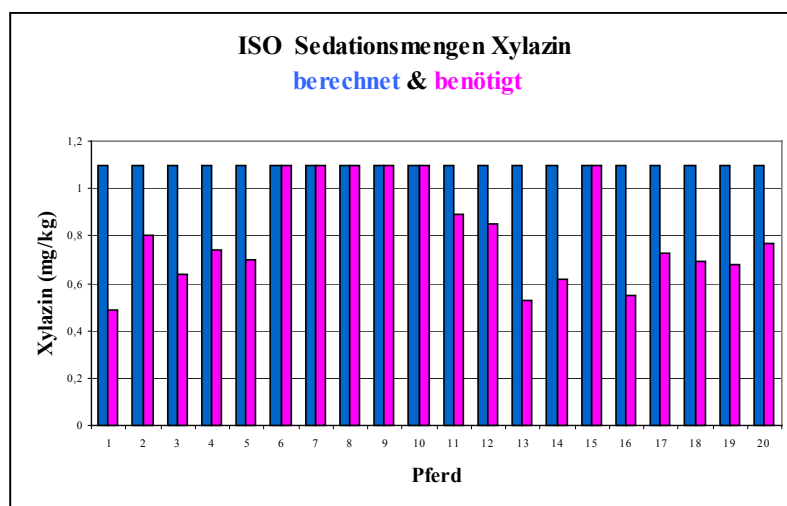


Abbildung 2: Sedationsmengen Xylazin

4.3. Einleitung

Alle Pferde gingen nach der in 3.3.2 erwähnten Dosis von Ketamin-Diazepam zu Boden und waren intubationsfähig.

4.4. Unterhalt

Weder die Anästhesie- noch die Operationszeiten waren signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen.

Die MED-Pferde lagen im Durchschnitt 121.5 +/- 49.7 Minuten in Anästhesie, die Zeiten reichten von 30 bis zu 272 Minuten (range). Die mittlere Operationsdauer betrug 91 +/- 46.7 Minuten.

Für die ISO-Gruppe wurden die folgenden Werte ermittelt: 125.5 +/- 37 Minuten Anästhesie (range: 66-211 Minuten), 93.6 +/- 33.3 Minuten Operationsdauer.

4.4.1. Isofluranverbrauch

Der Isofluranverbrauch war hochsignifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen.

Der mittlere ET Iso der MED-Gruppe betrug 1.07 +/- 0.19 % (range: 0.59-2.1 %), die Mittelwerte über die Zeit variierten von 0.68 bis 1.59 %.

Die Werte der ISO-Gruppe waren die folgenden: mittlerer ET Iso 1.33 +/- 0.13 % (range: 0.7-1.9 %), die Mittelwerte über die Zeit: 1.08 bis 1.58 %.

Der p-Wert für den Vergleich des mittleren ET Iso beträgt $2,78 \times 10^{-5}$.

Die Abbildungen 3 und 4 zeigen die Mittelwerte des ET Iso der beiden Gruppen im Verlauf der Anästhesien.

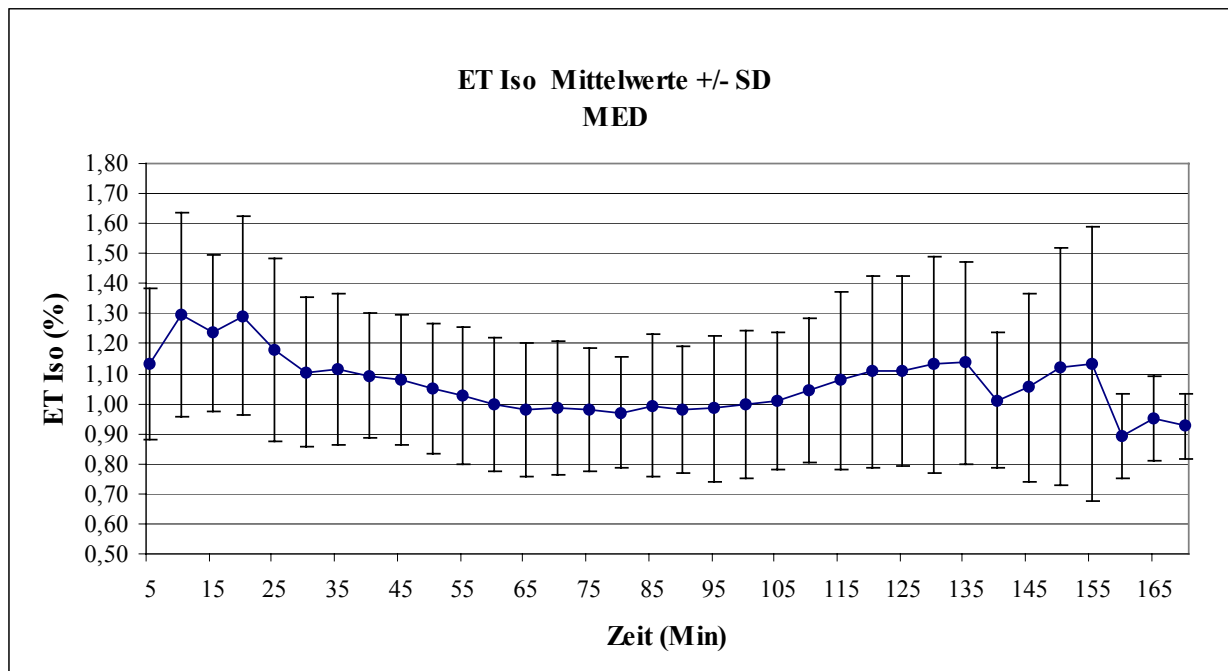


Abbildung 3: ET Iso Mittelwerte +/- SD der MED-Gruppe

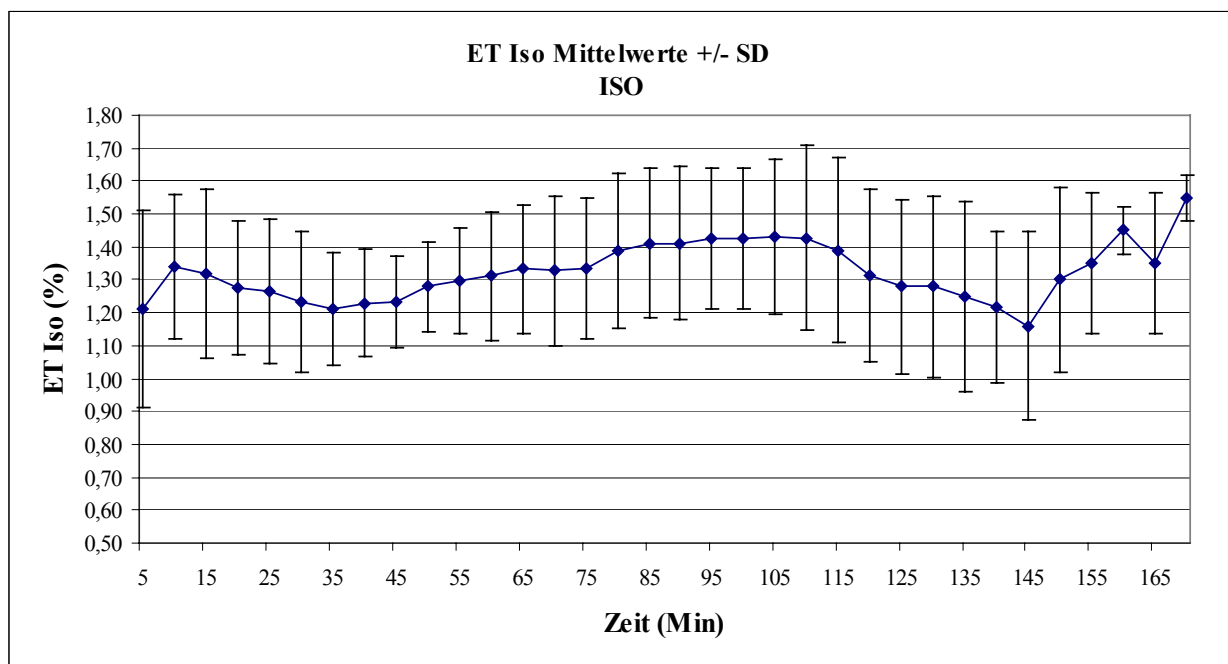


Abbildung 4: ET Iso Mittelwerte +/- SD der ISO-Gruppe

4.4.2. Zusätzliche Medikamente

4.4.2.1. Dobutamin

Dobutamin wurde in beiden Gruppen verabreicht. Die benötigte Menge Dobutamin wurde durch das Körpergewicht und die Anästhesiedauer geteilt.

Die erhaltenen Mittelwerte waren die folgenden: $0.53 \pm 0.24 \mu\text{g/kg/Min}$ für die MED-Gruppe, $0.72 \pm 0.24 \mu\text{g/kg/Min}$ für die ISO-Gruppe.

Der p-Wert beträgt 0.02, der Unterschied ist signifikant.

In Abbildung 5 sind die Mittelwerte des Dobutaminbedarfes der beiden Gruppen einander gegenübergestellt (in blauer Farbe die Werte der MED-Gruppe, rosa die Werte der ISO-Gruppe).

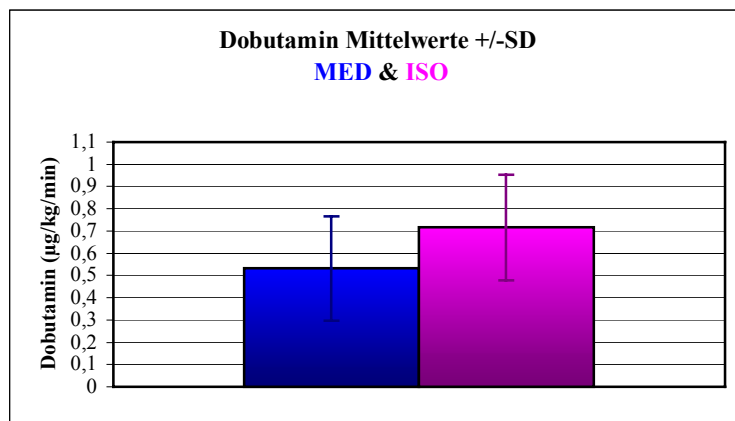


Abbildung 5: Dobutamin Mittelwerte +/- SD

4.4.2.2. Ketamin

Die Ketamin-Applikation betrug bei der MED-Gruppe bei 9 Pferden insgesamt 22.50 ml (2250 mg). Dies ergab einen Mittelwert von $0.0018 \pm 0.003 \text{ mg/kg/Min}$ bei Berücksichtigung aller Pferde, der Mittelwert der 9 Pferde beträgt $0.0038 \pm 0.003 \text{ mg/kg/Min}$.

In der ISO-Gruppe erhielten 17 Pferde ein total von 48.50 ml Ketamin (4850 mg).

Die Mittelwerte betrugen 0.0036 +/- 0.004 mg/kg/Min für die gesamte Gruppe, 0.0043 +/- 0.004 mg/kg/Min für die 17 Pferde.

Weder der Vergleich der Mittelwerte über die gesamte Gruppe noch derjenige über die betroffenen Pferde zeigte einen statistischen Unterschied.

4.4.2.3. Xylazin

In der ISO-Gruppe wurden 8 Pferden insgesamt 18.5 ml (370 mg) Xylazin verabreicht.

Der Mittelwert über die ganze Gruppe errechnet, ergibt 0.00031 +/- 0.0006 mg/kg/Min. Nur für die 8 Pferde berechnet, ergibt der Mittelwert 0.00078 +/- 0.0007 mg/kg/Min.

In der MED-Gruppe wurde kein Xylazin injiziert.

Addiert man die Mittelwerte für Ketamin und Xylazin der ISO-Gruppe (über die gesamte Gruppe gerechnet, in mg/kg/Min) und vergleicht sie mit dem Mittelwert für Ketamin der MED-Gruppe, ersieht man einen signifikant höheren Wert für die ISO-Gruppe. Der p-Wert beträgt 0.04.

4.4.2.4. Thiopental

In der MED-Gruppe musste insgesamt 5 Pferden Thiopental injiziert werden (Pferde 3, 6, 16 erhielten einmal, 7, 11 erhielten 5 bzw. 4 mal eine Injektion).

In der ISO-Gruppe erhielten total 12 Pferde Thiopental (Pferde 1, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 17, 20). 3 Pferde bekamen einmal, 5 Pferde zweimal, 2 Pferde dreimal und 2 Pferde viermal eine Injektion.

Insgesamt benötigte Thiopental-Mengen waren in der MED-Gruppe 37 ml (3700 mg), in der ISO-Gruppe 76 ml (7600 mg).

Im Mittel musste den MED-Tieren 0.0023 ± 0.005 mg/kg/Min Thiopental verabreicht werden, wenn man alle Tiere der Gruppe in Betracht zieht.

Wird der Mittelwert nur aus den Daten der 5 beteiligten Pferde gezogen, beträgt dieser Wert 0.010 ± 0.008 mg/kg/Min.

Der Mittelwert der ISO-Tiere über die ganze Gruppe gerechnet, beträgt 0.0069 ± 0.008 mg/kg/Min. Nur für die 12 Tiere berechnet, erhalten wir die Zahl 0.011 ± 0.007 mg/kg/Min.

Einen statistischen Unterschied kann man nur im Vergleich der Mittelwerte, bei denen die jeweilige ganze Gruppe integriert ist, erhalten, die MED-Gruppe benötigte signifikant geringere Mengen Thiopental.

Der p-Wert beträgt 0.0429.

In Abbildung 6 ist die Gegenüberstellung der Mittelwerte der ganzen Gruppen zu sehen, die ISO-Gruppe rosa, die MED-Gruppe blau gefärbt.

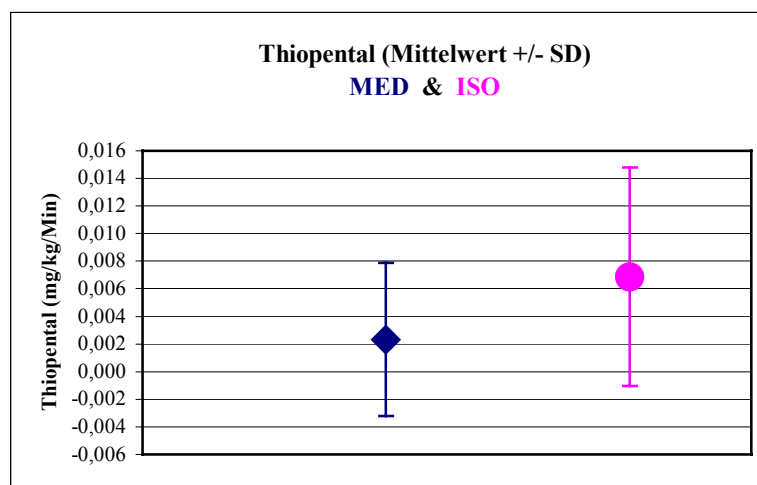


Abbildung 6: Thiopental Mittelwerte +/- SD

4.5. Anästhesie-Überwachung

4.5.1. Respiratorische Parameter

4.5.1.1. Atemfrequenz

Die mittlere Atemfrequenz der MED-Gruppe betrug 7.2 ± 2.7 , diejenige der ISO-Gruppe 6.2 ± 1.5 Atemzüge pro Minute.

Die Spannbreite reichte von 2 bis 23 Atemzügen pro Minute in der MED-Gruppe, in der ISO-Gruppe von 2 bis 28 Atemzügen pro Minute. Der Unterschied ist nicht signifikant.

4.5.1.2. Arterielle Blutgase

In der MED-Gruppe wurde die Analyse bei 5 Pferden mit Hilfe des Istat durchgeführt, in der ISO-Gruppe bei 2 Pferden.

Die Blutgase aller anderen Pferde wurden am Blutgasgerät des Zentrallabors der Veterinärmedizinischen Universität analysiert.

4.5.1.2.1. pH-Wert

Der mittlere pH-Wert der MED-Gruppe betrug 7.329 ± 0.03 , derjenige der ISO-Gruppe 7.308 ± 0.04 .

Der p-Wert liegt bei 0.09. Somit liegt kein signifikanter Unterschied vor.

4.5.1.2.2. Sauerstoffpartialdruck

Der mittlere Sauerstoffpartialdruck betrug in der MED-Gruppe 245.4 +/- 99.9 mmHg (range: 57-455 mmHg), bei der ISO-Gruppe wurde der Wert 245.2 +/- 90.2 mmHg (range: 45.8-498 mmHg) ermittelt.

Der Unterschied ist nicht signifikant.

4.5.1.2.3. Kohlendioxidpartialdruck

Der Mittelwert des CO₂-Partialdruckes der MED-Gruppe betrug 57.5 +/- 5.4 mmHg (range: 26.2-95.8 mmHg). Die ISO-Gruppe erhielt einen Mittelwert von 62.1 +/- 9.0 mmHg (range: 41.4-108.3 mmHg).

Der p-Wert beträgt 0.06, somit ist die signifikante Grenze hier nicht erreicht, die Gruppen sind nicht unterschiedlich.

4.5.2. Herz-Kreislauf-Parameter

4.5.2.1. Herzfrequenz

Hinsichtlich der Herzfrequenz war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen signifikant.

Die MED-Gruppe hatte eine tiefere mittlere Herzfrequenz (32.6 +/- 3.5 Schläge pro Minute) als die ISO-Gruppe (42.2 +/- 8.3 Schläge pro Minute). Die Minima bzw. Maxima der Gruppen betragen: 19-51 Schläge pro Minute für die MED-Gruppe, 20-100 Schläge pro Minute für die ISO-Gruppe.

Der p-Wert beträgt 8.8×10^{-5} . In den Abbildungen 7 und 8 sind die Herzfrequenzen der einzelnen Tiere während der Anästhesien aufgezeigt.

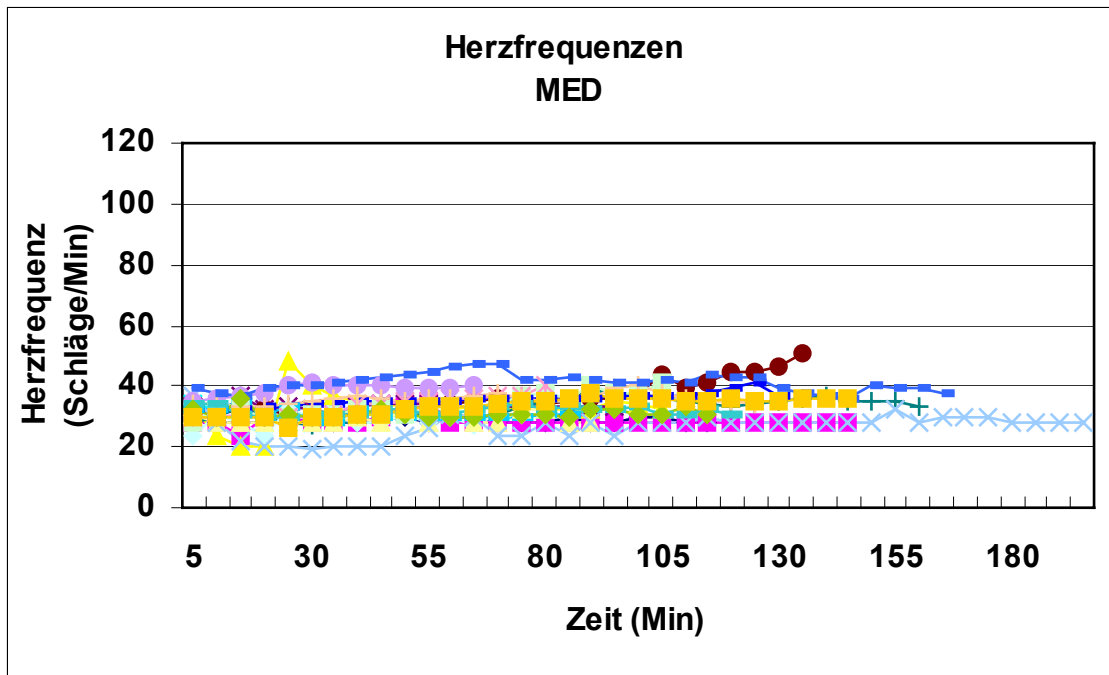


Abbildung 7:
Individuelle Herzfrequenzen der MED-Gruppe über die Anästhesiedauer

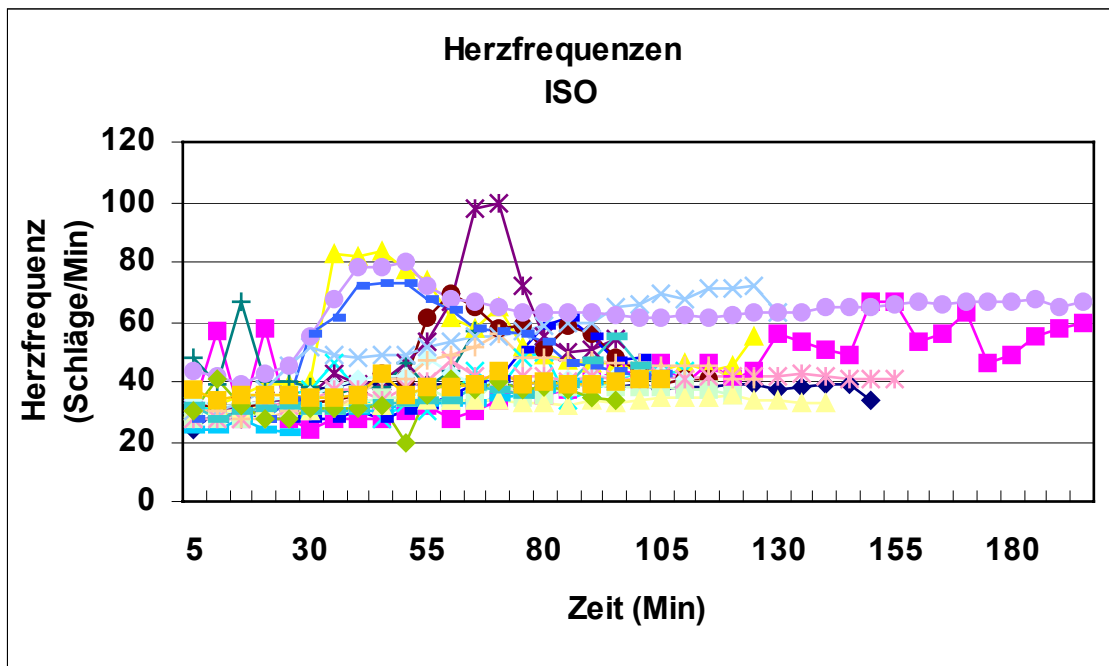


Abbildung 8:
Individuelle Herzfrequenzen der ISO-Gruppe über die Anästhesiedauer

4.5.2.2. Arrhythmien

4.5.2.2.1. MED-Gruppe

In der MED-Gruppe wurden mit Hilfe des EKGs bei Pferd 3 intraoperativ atrioventrikuläre Blöcke 2. Grades (bei einer Herzfrequenz von 20 Schlägen pro Minute) diagnostiziert. Das Pferd erhielt 2 mal je 1 mg Atropin, woraufhin die Blöcke verschwanden. Es konnten keine Nebenwirkungen beobachtet werden.

4.5.2.2.2. ISO-Gruppe

In der ISO-Gruppe zeigte das Pferd 5 intraoperativ Arrhythmien (Herzfrequenz 67 Schläge pro Minute), nach der Injektion von 1 mg Atropin verschwanden diese Arrhythmien.

Auch Pferd 6 benötigte Atropin aufgrund von Arrhythmien (Herzfrequenz 41 Schläge pro Minute), nach 2 maliger Injektion von je 1 mg verschwanden diese Herzrhythmusstörungen, kurzzeitig erhöhte sich die Herzfrequenz auf 69 Schläge pro Minute. Diese normalisierte sich ohne weitere Therapie innerhalb von 20 Minuten.

Nach einer Stunde traten wieder Arrhythmien im EKG auf, jedoch waren diese nur geringgradig und verschwanden ohne medikamentöse Behandlung.

Die Stute 20, welcher ein Ovarialtumor entfernt wurde, zeigte eine starke Bradyarrhythmie (Herzfrequenz 20 Schläge pro Minute) im Zusammenhang mit Zug auf das *Ligamentum ovarii proprium*. Diese verschwanden nach einer einmaligen Injektion von 1 mg Atropin.

4.5.2.3. Intraarterieller Blutdruck

Der Unterschied der beiden Gruppen bezüglich arteriellem Blutdruck war nicht signifikant. Die Werte betrugen 96.2 ± 14.8 mmHg für die MED-Gruppe (range: 55-173 mmHg), 94.8 ± 12.3 mmHg (range: 50-192 mmHg) für die ISO-Gruppe.

Bei Pferd 11 der MED-Gruppe gelang es erst 45 Minuten nach Anästhesiebeginn einen arteriellen Katheter zu legen.

4.5.3. Reflexe / Abwehrbewegungen

Alle Pferde der MED-Gruppe zeigten einen aussergewöhnlich starken Lidreflex, viele zwinkerten spontan, oder hatten Nystagmus, ohne Veränderungen der sonstigen Überwachungsparameter (Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz, Muskelspannung) zu zeigen.

Insgesamt 5 Pferde der MED-Gruppe zeigten Abwehrbewegungen, wobei diesen an insgesamt 12 Zeitpunkten Thiopental injiziert werden musste.

Ein Total von 12 Pferden der ISO-Gruppe benötigten insgesamt 27 mal eine Thiopental-Injektion.

Die Anzahl der Abwehrbewegungen ist nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen.

4.6. Aufwachphase

4.6.1. Aufwachzeiten

Die durchschnittliche Gesamtzeit (Beginn der Seitenlage bis zum Stand) der MED-Gruppe betrug 39.3 ± 11 Minuten. Die MED-Pferde lagen im Mittel 35.7 ± 11.4 Minuten in Seitenlage, 3.6 ± 4.5 Minuten in Brustlage.

Die Gesamtzeit der ISO-Pferde war durchschnittlich 29.4 +/- 15.9 Minuten, davon lagen diese Pferde im Mittel 22.3 +/- 13.6 Minuten in Seitenlage und 8 +/- 11 Minuten in Brustlage.

Signifikante Unterschiede waren zu finden in der durchschnittlichen Gesamtzeit der Aufwachphase (p-Wert 0.03) und in der mittleren Zeit in Seitenlage (p-Wert 0.0017), beide Zeiten waren länger in der MED-Gruppe.

Die Verweildauer in Brustlage war nicht signifikant unterschiedlich.

4.6.2. Qualität der Aufwachphase

Die Wertungen der Aufwachphasen der beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant.

Die mittlere Wertung der MED-Gruppe betrug 1.2 (range: 1-3.0). Die ISO-Gruppe hatte im Mittel einen Wert von 1.71 (range: 1-3.5). Der p-Wert beträgt 0.23.

4.6.3. Analgetika

Morphin wurde in der MED-Gruppe bei 4 Pferden eingesetzt, in der ISO-Gruppe bei 5 Pferden.

Butorphanol wurde bei 2 Pferden der MED-Gruppe angewendet.

Ein Pferd der MED-Gruppe erhielt neben Morphin auch noch Flunixin, da der Bereich distal des Fesselgelenkes einer Schultergliedmasse während 230 Minuten unter Esmarch'scher Blutleere operiert wurde.

5. Diskussion

Eine Anästhesie über 2 Stunden ist beim Pferd noch immer von einer relativ hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate überschattet (Johnston et al., 2002).

Die hauptsächliche Ursache für dies scheint vor allem der Gebrauch von Inhalationsanästhetika zu sein, deren Nebenwirkungen beim Pferd fatale Folgen haben können. Zusätzlich beeinträchtigt das hohe Gewicht, speziell in Rückenlage, die kardiopulmonären Funktionen, ebenso beeinflusst der stark ausgeprägte Fluchtreflex bei Pferden die Aufwachphase negativ.

Bestrebungen, die Allgemeinanästhesie des Pferdes zu verbessern, sind in der ganzen Welt im Gange. Neuere Inhalationsanästhetika wie Sevofluran scheinen zwar geringere Nebenwirkungen zu zeigen, allerdings bemerkt man auch bei diesen Gasen eine kardiopulmonäre Depression mit Hypotension und bei den meisten eine Hypoventilation im operationsfähigen Stadium.

Die intravenös angewendeten Medikamente scheinen geringere negative Auswirkungen zu haben. Deswegen wäre eine Anästhesie mit einem oder mehreren solchen Substanzen wünschenswert.

Leider wurde bis zum heutigen Zeitpunkt keine praxistaugliche total intravenöse Langzeitanästhesie für Pferde entwickelt.

Verschiedene Forscher versuchten, Inhalationsanästhetika mit intravenösen Medikamenten (Sedativa, Analgetika und/oder Anästhetika) zu kombinieren, um eine Verringerung des Gasbedarfes und somit der Nebenwirkungen zu erlangen.

Eine Substanzgruppe, die zur intravenösen Unterstützung in Kombination mit Inhalationsanästhetika angewendet wird, sind die α_2 -Adrenozeptor Agonisten.

α_2 -Adrenozeptor Agonisten werden hauptsächlich als Sedativa und Analgetika angewendet; ihre Wirkung ist dosisabhängig (Short, 1992). Wenn der maximale Effekt erreicht ist, bewirkt eine zusätzliche Dosis nur eine Verlängerung der Effekte, aber keineswegs eine Verstärkung (England et al., 1996).

Die Nebenwirkungen, die bei diesen Medikamenten registriert wurden, sind: Bradykardie und, nach intravenöser Applikation, ein initialer Blutdruckanstieg mit anschliessender länger andauernder Hypotension.

Medetomidin wirkt spezifischer als die länger bekannten α_2 -Adrenozeptor Agonisten Xylazin, Detomidin und Romifidin (Pertovaara, 1993). Ausserdem zeigt Medetomidin, als Infusion verwendet, praktisch keine Nebenwirkungen (Bettschart et al., 1999b).

Aus diesen Gründen wurde in der vorliegenden Arbeit Medetomidin für eine konstante Infusion während einer Isoflurananästhesie ausgewählt.

In experimentellen Versuchen wurde bereits gezeigt, dass Medetomidin eine Verringerung des Gasbedarfes bewirken kann (Yamashita et al., 2000a; Bettschart et al., 2001a). Die Verhältnisse bei klinischen Patienten sind jedoch unterschiedlich. Deswegen war das Ziel dieser Arbeit, die Auswirkungen einer konstanten Medetomidin-Infusion während einer Isoflurananästhesie unter klinischen Bedingungen mit einer reinen Isoflurananästhesie zu vergleichen.

5.1. Anästhesie-Ablauf

5.1.1. Sedation

Die ISO-Gruppe benötigte signifikant geringere Mengen Sedativum als für die Pferde berechnet worden war. Der geringere Bedarf an Xylazin könnte begründet sein in der sedativen und potenzierenden Wirkung des Acepromazins, das vor Beginn der Sedation verabreicht worden war. Ein Anästhetikum-sparender Effekt des Acepromazins wird von Thurmon et al. (1996) beschrieben.

In der MED-Gruppe konnte keine Reduktion der Medetomidindosis beobachtet werden. Bettschart et al. (2001a) verwendeten zur Sedation vor einer Allgemeinanästhesie von Ponies ohne Verwendung von Acepromazin 7 µg/kg Medetomidin. Somit hätte man ebenfalls eine Reduktion der Medetomidindosis nach vorheriger Anwendung von Acepromazin erwarten können. Eventuell ist die von Bettschart et al. benützte Dosis für klinische Patienten nicht ausreichend, oder Ponies verhalten sich unterschiedlich zu Pferden. Unsere Ergebnisse zeigen, dass unter klinischen Bedingungen und in Kombination mit Acepromazin bei Pferden eine Dosis von 7 µg/kg Medetomidin equipotent ist zu einer Dosis von 0.8 mg/kg Xylazin.

5.2. Unterhalt

5.2.1. Isofluranverbrauch

Die Idee dieser Studie war es gewesen, eine Anästhesieform zu finden, für welche man weniger Inhalationsanästhetikum benötigen würde, als bei einer herkömmlichen Anästhesie.

Die signifikante Erniedrigung des Isofluranverbrauches wurde durch die verwendete Medetomidininfusion erreicht. Andere Untersuchungen hatten zuvor mit Medetomidin ebenfalls eine Reduktion des Verbrauches an Inhalationsanästhetika erzielen können (Vickery et al., 1988; Räihä et al., 1989; Short, 1991; Hammond et al., 1994; Bettschart et al., 2001a).

Der durch α_2 -Agonisten erzielte „anaesthetic sparing effect“ ist bekannt (siehe unter Punkt 2.3.3.4.).

Die Begründung für die in dieser Studie erzielte Erniedrigung der Isofluranmenge könnte man in der hohen Potenz der Analgesie des Medetomidins suchen (Kamerling et al., 1991).

5.2.2. Dobutamin

Der Dobutaminbedarf der MED-Gruppe war signifikant geringer als bei der ISO-Gruppe. Das impliziert, dass die MED-Gruppe einen stabileren Blutdruck zeigte. Was wiederum bedeutet, dass diese Gruppe ohne Einsatz von Dobutamin möglicherweise einen stabileren bzw. höheren Blutdruck aufgewiesen hätte, als die ISO-Gruppe. Ob dies durch eine geringere Depression der verringerten Menge Isofluranes oder durch periphere Vasokonstriktion durch α_2 -agonistische Effekte bedingt gewesen ist, kann man ohne Messung des peripheren Widerstandes nicht mit Sicherheit eruieren. Allerdings kann man vermuten, dass Medetomidin in der verwendeten Dosis keine oder zumindest keine starken Kreislaufveränderungen verursacht hatte und dass der bessere Blutdruck die Reflexion eines besseren Herzauswurfes darstellt.

Bettschart et al. (1999b) haben bereits in experimentellen Versuchen bei stehenden Ponies gezeigt, dass Medetomidin in dieser äusserst kleinen Dosis praktisch keine kardiovaskulären Nebenwirkungen aufweist.

5.2.3. Ketamin

Obwohl in der MED-Gruppe intraoperativ weniger Pferde weniger Ketamin benötigten, wurde kein signifikanter Unterschied gefunden.

Eine Tendenz ist jedoch ersichtlich: in der MED-Gruppe sind die Pferde ohne Ketamin-Applikation in der Überzahl: 9 Patienten benötigten eine Injektion.

In der ISO-Gruppe bekamen nur 3 Pferde der ganzen Gruppe kein Ketamin intraoperativ, alle anderen erhielten mindestens eine Injektion.

Diese grosse Zahl ist umso mehr auffällig, als die ISO-Pferde teilweise auch Xylazin bekommen hatten.

Man könnte natürlich diskutieren, ob die MED-Pferde tiefer in Anästhesie versetzt worden waren und deswegen geringere Mengen Ketamin benötigten. Dies ist jedoch unwahrscheinlich, da die Anästhesietiefe immer von der gleichen Person eingeschätzt wurde.

Obige Daten bestätigen den klinischen Eindruck, dass in der MED-Gruppe die Anästhesie stabiler und einfacher einzuschätzen war.

5.2.4. Xylazin

Die erfolgte zusätzliche Applikation von Xylazin in der ISO-Gruppe war ein Fehler in der Studienplanung. Da in der MED-Gruppe kein Xylazin verabreicht werden konnte (die Mischung von zwei verschiedenen α_2 -Agonisten war unerwünscht), war es unmöglich, diese Daten zwischen den Gruppen zu vergleichen.

Alle 8 Pferde, die eine Xylazin-Injektion bekamen, erhielten auch eine oder mehrere Ketamin-Injektionen.

Die Addition der Mittelwerte von Xylazin und Ketamin (in mg/kg/Min) für die ISO-Gruppe im Vergleich mit den Mittelwerten für Ketamin (in mg/kg/Min) der MED-Gruppe zeigt einen signifikant höheren Bedarf an Zusatzmedikamenten

während der ISO-Anästhesie auf. Dies weist ebenfalls auf die schwierigere Kontrollierbarkeit der ISO-Gruppe hin.

5.2.3. Thiopental

Der Bedarf an Thiopental war, über die ganze Gruppe gerechnet, signifikant höher in der ISO-Gruppe als in der MED-Gruppe. Dies zeigte erneut, dass die ISO-Gruppe schwieriger zu kontrollieren war.

Unterstrichen wird dies noch, wenn man die Anzahl Tiere, die dieses Medikament benötigten, betrachtet. In der MED-Gruppe erhielten nur 5 Pferde Thiopental. Davon waren 2 Pferde schwerer kontrollierbar als die übrige Gruppe; diese Pferde erhielten 5 bzw. 4 Injektionen. Die übrigen 3 Pferde benötigten nur je 1 Injektion.

In der ISO-Gruppe jedoch wurde einem Total von 12 Pferden insgesamt an 27 Zeitpunkten eine Injektion verabreicht.

Diese Daten bestätigen somit auch, dass mit Hilfe des Medetomidins eine stabilere Anästhesie durchgeführt werden konnte.

5.3. Überwachung

5.3.1. Respiratorische Parameter

5.3.1.1. Atemfrequenz

Die Atemfrequenz und der ET CO₂ waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen. Dies ist insofern erstaunlich, weil das Isofluran starke atemdepressive Effekte ausübt (Steffey et al., 1987b; Grosenbaugh et al., 1998) und in der ISO-Gruppe signifikant mehr Isofluran benötigt worden war, als in der MED-Gruppe.

Eine Begründung dafür wäre, dass die ISO-Pferde sehr oberflächlich in Anästhesie gehalten wurden, und somit immer ein gewisser Schmerzreiz, der die Atmung anregte, vorhanden war.

5.3.1.2. Blutgase

Genauso wie die Atemfrequenzen, fand man bei den Blutgaswerten keinen Unterschied, was zeigt, dass bei allen Pferden die Lungenfunktion vergleichbar war.

5.3.2. Herz-Kreislauf

5.3.2.1. Herzfrequenz

In der MED-Gruppe wurden signifikant tiefere Herzfrequenzen als in der ISO-Gruppe festgestellt. Die Senkung war aber in keinem Fall lebensbedrohlich (niemals unter 19 Schlägen pro Minute). Es ist unwahrscheinlich, dass der Herzauswurf dadurch geringer war. Bei stehenden Ponies unter Medetomidininfusion trat keine Herabsetzung des Herzauswurfes während der Infusion auf (Bettschart et al., 1999b).

Ob diese tiefere Herzfrequenz bedingt war durch eine gute Analgesie oder durch die α_2 -agonistische Wirkung des Medetomidins, können wir nicht beurteilen.

Zu erwähnen ist sicher noch, dass die Herzfrequenzen der MED-Gruppe sich äusserst stabil verhielten, im Gegensatz zu den Herzfrequenzen der ISO-Gruppe, die starke intra- und interindividuelle Schwankungen aufwiesen, was wiederum auf die schwerere Anästhesiekontrollierbarkeit der ISO-Gruppe hinweist.

5.3.2.2. Arrhythmien

Ein Pferd in der MED-Gruppe zeigte intraoperativ atrioventrikuläre Blöcke 2. Grades. Diese konnten mit Hilfe von Atropin aufgehoben werden.

In der ISO-Gruppe hingegen wurden bei 3 Pferden solche AV-Blöcke festgestellt und mittels Atropin therapiert.

Die Auslöser für diese Blöcke waren nur bei einem Pferd der ISO-Gruppe definitiv bekannt. Diese EKG-Veränderungen konnten direkt mit einem intraoperativen starkem Zug an den Bändern eines Ovars während der Tumorentfernung korreliert werden.

5.3.2.3. Intraarterieller Blutdruck

Die mittleren Blutdruckwerte der beiden Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Allerdings ist hier zu beachten, dass Dobutamin verwendet wurde, um diese klinischen Patienten auf einem stabilen Niveau zu halten. Deswegen müssen die Blutdruckwerte mit Vorbehalt beurteilt werden und man sollte vor allem den Vergleich der Dobutaminwerte vornehmen.

5.3.3. Reflexe

Bei allen Pferden der MED-Gruppe konnte während der gesamten Anästhesie ein sehr starker Lidreflex ausgelöst werden; zeitweise zwinkerten die Tiere sogar spontan und bei einigen konnte man kurzzeitig Nystagmus beobachten, ohne dass diese Tiere Abwehrbewegungen zeigten. Die kardiovaskulären Parameter waren zu diesen Zeitpunkten meistens so stabil, dass kein zusätzliches Medikament verabreicht wurde.

Die Pferde schienen auch in Situationen, in denen erfahrungsgemäss starke Schmerzen auftreten, keine solchen zu verspüren. Sie zeigten weniger häufig als erwartet Abwehrbewegungen.

Das Auftreten von Nystagmus und spontanem Zwinkern war bei den ISO-Tieren immer mit anschliessenden heftigeren Bewegungen gekoppelt, sofern nicht sofort ein zusätzliches Medikament verabreicht wurde.

Somit können wir sagen, dass die Pferde der MED-Gruppe das operationsfähige Niveau in einem oberflächlicheren Stadium erreicht hatten, als die Pferde der ISO-Gruppe.

Der direkte Vergleich zweier individueller Anästhesien soll hier als Beispiel dienen.

In beiden Gruppen befand sich je eine Stute, die aufgrund eines Ovarumores operiert werden musste. Beide Tiere zeigten eine etwa vergleichbare Grösse des Tumors und in beiden Fällen handelte es sich um einen Granulosazelltumor.

Die Anästhesie der Stute in der MED-Gruppe verlief ohne irgendwelche Zwischenfälle. Alle Werte waren sehr konstant während der Operation, das Pferd hatte immer einen sehr gut auslösbaren Lidreflex. Das Tier zeigte keinerlei Reaktionen auf die Manipulationen des Chirurgen, ein vertiefendes Medikament musste nie verabreicht werden.

Hingegen benötigte die Stute in der ISO-Gruppe als Folge von Zug an den Ovarbändern eine Injektion Xylazin und zwei Injektionen Ketamin. Sie zeigte einen gut auslösbaren Lidreflex, Nystagmus, leichte Bewegungen des Halses und extrem stark ausgeprägte Schwankungen der Herzfrequenz.

Erst stieg die Herzfrequenz an, danach folgte eine sehr starke Bradyarrhythmie. Mit Hilfe von Atropin konnten diese Veränderungen behoben werden. Sicherlich ist der direkte Vergleich nur zweier Pferde nicht wissenschaftlich aussagekräftig, soll aber den auffallenden Unterschied der beiden Anästhesien verdeutlichen.

5.4. Aufwachphase

5.4.1. Aufwachzeiten

Die Pferde der MED-Gruppe zeigten ein längeres Verbleiben in Seitenlage und auch insgesamt eine längere Zeit für die Aufstehphase.

Die Gründe dafür könnten wir wie folgt diskutieren:

Für das Fluchttier Pferd ist eine längere Phase in Seitenlage eigentlich eine Bedrohung, diese Tiere haben die Tendenz, möglichst schnell aufzustehen, speziell wenn sie sich in ungewohnter Umgebung befinden, was in einer Aufwachboxe der Fall ist.

Nun kann ein Grund für dieses längere Verbleiben eine tiefere Sedation oder eine noch länger nachwirkende Anästhesie sein.

Die ISO-Pferde befanden sich hauptsächlich aufgrund des Isofluranes in Anästhesie und dieses Inhalationsanästhetikum ist bekannt für seine kurze Aufwachzeiten.

Allerdings würde diese Erklärung bedingen, dass die MED-Pferde vor allem durch die Wirkung des Medetomidins länger liegen blieben, da ja ihre Isofluran-Werte geringer waren als diejenigen der ISO-Gruppe.

Möglich wäre auch, dass die Nachsedation, die in der Aufwachboxe stattfand, bei Medetomidin von längerer Wirkung war, als bei Xylazin. Von Bettschart et al. (1997) ist bekannt, dass die Eliminationszeiten der beiden Medikamente sehr ähnlich sind. Deswegen sollte diese Variante ausgeschlossen werden können.

Die Anästhesie wurde immer von der gleichen Person und mit dem Bestreben, die Pferde möglichst oberflächlich zu halten, durchgeführt. Somit kann man annehmen, dass die Anästhesietiefen nicht sehr unterschiedlich gewesen waren.

Eine andere Begründung könnte die Stärke der Analgesie sein. Ein Pferd, das analgetisch sehr gut abgedeckt ist, also keine oder keine starken Schmerzen

spürt, wird tendenziell auch weniger schnell aufstehen, als ein Pferd mit stärkeren Schmerzen, das deswegen alarmiert ist und sicher zu einem früheren Zeitpunkt versucht, aufzustehen.

Wenn wir diese Aussage auf die verlängerte Zeit der MED-Pferde in Seitenlage beziehen, wäre dies ein weiterer Hinweis darauf, dass Medetomidin ein stärkeres Analgetikum ist als Xylazin, was von Virtanen et al. (1988) bereits bestätigt wurde.

5.4.2. Qualität der Aufwachphase

Die Qualität der Aufwachphase zeigte keine Unterschiede zwischen den Gruppen auf.

Ob nach einer Isoflurananästhesie die Aufwachphasen qualitativ schlechter sind als nach einer Halothananästhesie, oder nicht, wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Ein ruhigeres Aufstehen der MED-Gruppe wäre aufgrund der analgetischen Wirkung erwartet worden. Eventuell hätte eine grössere Fallzahl einen dahingehenden Unterschied aufdecken können.

6. Schlussfolgerungen

Die Anästhesie aus der Kombination von Isofluran mit einer konstanten Infusion von Medetomidin ermöglichte uns nicht nur, den Bedarf an Isofluran zu verringern, sondern auch die Anästhesietiefe leichter zu kontrollieren.

Die Anästhesien sind stabiler und es werden weniger Zusatzmedikamente benötigt. Die kardiopulmonären Parameter unterschieden sich im Mittel nicht von der Kontrollgruppe. Allerdings waren die Herzfrequenzen deutlich konstanter in der MED-Gruppe. Auf die Beurteilung des Herzauswurfes wurde hier verzichtet.

Die Aufwachphase war verlängert, jedoch in der Qualität nicht unterschiedlich zu der reinen Isofluran-Anästhesie.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese MED-Anästhesie besser kontrollierbar war, vermutlich weil sie ein stärkeres Ausmass an Analgesie bietet.

7. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, zwei verschiedene Anästhesien an klinischen Pferdepatienten zu vergleichen. Einerseits war dies eine herkömmliche Isofluran-Anästhesie (ISO). Die zweite Gruppe unterlag einer Anästhesie, in der Isofluran mit einer konstanten Medetomidin-Infusion mit der Dosierung 3.5 µg/kg/h gekoppelt wurde (MED).

Beide Gruppen bestanden aus je 20 klinischen Patienten, die für eine elektive Operation anästhesiert werden mussten. Die Pferde wurden zufällig in die Gruppen eingeteilt.

Während der Anästhesie wurden die folgenden Daten erhoben und ausgewertet: Lidreflex, allfällige Augenbewegungen, Abwehrbewegungen, Herzfrequenz, Atemfrequenz, arterieller Blutdruck, arterielle Blutgaswerte (pH, pO₂, pCO₂), zusätzlich benötigte Medikamente (Dobutamin, Ketamin, Xylazin, Thiopental), Aufwachphase (totale Zeit, Zeit in Seiten- und Brustlage, Qualität).

Die MED-Tiere zeigten einen auffällig gut auslösbaren Lidreflex.

Die MED-Gruppe benötigte signifikant geringere Mengen Isofluran und wies signifikant tiefere und stabilere Herzfrequenzen auf (über die Zeit gemittelt). Der Bedarf an Dobutamin war signifikant geringer in der MED-Gruppe, die Blutdruckwerte waren nicht unterschiedlich.

Sowohl die Atemfrequenzen als auch die Blutgaswerte waren nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen.

Die ISO-Pferde benötigten signifikant mehr Thiopental. Die Werte für die Ketamin-Injektionen waren nicht unterschiedlich, obwohl die MED-Pferde tendenziell weniger Medikamente bekamen, und dies auch weniger häufig.

Die totale Aufwachzeit ebenso wie die Zeit in Seitenlage war bei der MED-Gruppe signifikant länger. Die Zeit in Brustlage war nicht unterschiedlich, ebenso die Qualität der Aufwachphasen. Insgesamt gesehen waren die MED-Tiere in der Anästhesie stabiler und einfacher zu kontrollieren.

8. Résumé

Le but de ce présent travail était de comparer deux différentes possibilités d'anesthésie. Les chevaux appliqués étaient des patients de la clinique de l'Université de Zurich. D'une part, c'était une anesthésie traditionnelle avec isoflurane (ISO), d'autre part une anesthésie isoflurane combinée avec une infusion constante de medetomidine, dosage 3.5 µg/kg/h (MED).

Chaque groupe contenait 20 chevaux avec une opération élective. On groupait les chevaux par hasard.

Pendant l'anesthésie, les indications suivantes étaient recherchées et exploitées: le réflexe de paupière, les mouvements des yeux, les agitations, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, la tension artérielle, les analyses du sang artérielle (pH, pO₂, pCO₂), les médicaments supplémentaires (dobutamine, ketamine, xylazine, thiopentale), le réveil (le temps totale, le temps en position sur le côté et au poitrail, la qualité).

Les chevaux MED montraient un réflexe de paupière très frappant. Le groupe MED avait besoin de bien moins d'isoflurane que le groupe ISO. En plus, les fréquences cardiaques des chevaux MED étaient significativement plus basses et plus stables pendant le temps des anesthésies. La consommation de dobutamine était beaucoup moins énorme que dans le groupe ISO. Ni les tensions artérielles ni les fréquences respiratoires ou les analyses du sang artériel ont montrés des différences entre les groupes.

Les injections de thiopentale étaient de significativement plus grande dimension dans le groupe ISO que dans le groupe MED. Bien qu'on n'ait pas trouvé des différences entre les groupes pour les injections de ketamine, on voit la tendance pour les chevaux du groupe MED d'en avoir quantitativement et fréquemment moins besoin.

Les durées totales de réveil aussi que les temps couchés à côté étaient significativement plus prolongés pour les chevaux du groupe MED. On n'a pas

trouvé des différences entre les groupes pour le temps au poitrail ou la qualité des réveils.

Donnant un résumé on disait que l'anesthésie avec medetomidine était plus stable et plus simple à contrôler que celle sans medetomidine.

9. Summary

In this clinical study the differences between two types of anaesthetic protocols were compared in horses. One was a traditional anaesthesia with isoflurane (ISO), the other a combination of isoflurane with a constant rate infusion of medetomidine at a dose of 3.5 µg/kg/h (MED). Each group consisted of 20 clinical patients which underwent elective surgery. The horses were randomly assigned to the groups. The following data were collected during anaesthesia and evaluated thereafter:

palpebral reflex, movements of the eyes, body movements, heart rate, respiratory rate, arterial blood pressure, arterial blood gases (pH, pO₂, pCO₂), additional drugs administered (dobutamine, ketamine, xylazine, thiopental), recovery (total time to standing, time in lateral and sternal recumbency, quality of recovery).

The horses of the MED-group showed intense palpebral reflexes. The requirements of isoflurane were significantly reduced in the MED-group and these horses had significantly lower but more stable heart rates during the anaesthesia time. The need for dobutamine was much less in the MED-group, whereas the values for the mean arterial blood pressure did not differ. The respiratory rates as well as the arterial blood gas values showed no differences between groups.

The ISO-horses needed significantly more thiopental, but the values for ketamine were not different although the MED-horses needed obviously a smaller amount and less frequent injections.

Both the total recovery time and the time in lateral recumbency were significantly longer in the MED-horses. Neither the time in sternal recumbency nor the quality of recovery was different between groups.

The following summary statement can be made: the MED-anaesthesia was more stable and easier to adjust.

10. Literaturverzeichnis

Ahlquist, A. P. (1948):

A study of adrenotropic receptors.

American Journal of Physiology, 153, 596-600.

Aho, M., O. Erkola, A. Kallio, H. Scheinin and K. Korttila (1992):

Dexmedetomidine infusion for maintenance of anesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy.

Anesthesia and Analgesia, 75, 940-946.

Berthelsen, S. and W. A. Pettinger (1977):

A functional basis for classification of α -adrenergic receptors.

Life Science, 21, 595-606.

Bettschart-Wolfensberger, R., R. Bettschart and K. W. Clarke (1997):

Pharmacokinetics and cardiopulmonary side effects of medetomidine in ponies.

Proceedings of the 6th International Conference of Veterinary Anaesthesia, Thessaloniki, Greece, 118.

Bettschart-Wolfensberger, R., K.W. Clarke, O. Vainio, F. Shojaee AliAbadi and D. Demuth (1999a):

Pharmacokinetics of medetomidine in ponies and elaboration of a medetomidine infusion regime which provides a constant level of sedation.

Research in Veterinary Science, 67, 41-46.

Bettschart-Wolfensberger, R., R. W. Bettschart, O. Vainio and D. Marlin (1999b):

Cardiopulmonary effects of a two hour infusion of medetomidine and its reversal by atipamezole in horses and ponies.

Journal of Veterinary Anaesthesia, 26, 8-12.

Bettschart-Wolfensberger, R., N. Jäggin-Schmucker, Ch. Lendl, R. W. Bettschart and K. W. Clarke (2001a):

The minimal alveolar concentration (MAC) of desflurane when combined with a medetomidine infusion in ponies.

Veterinary Record, 148, 264-267.

Bettschart-Wolfensberger, R., S. Freeman, N. Jäggin-Schmucker and K. W. Clarke (2001b):

Infusion of a combination of propofol and medetomidine for long-term anesthesia in ponies.

American Journal of Veterinary Research, 62, 500-506.

Bettschart-Wolfensberger, R., M. I. Bowen, S. Freeman, R. Feller, R. W. Bettschart, A. Nolan and K. W. Clarke (2001c):

Cardiopulmonary effects of prolonged anesthesia via propofol-medetomidine infusion in ponies.

American Journal of Veterinary Research, 62, 1428-1435.

Bettschart-Wolfensberger, R., S. Freeman, R. W. Bettschart, A. Fürst and K. W. Clarke (2002):

Assessment of a medetomidine/propofol total intravenous anaesthesia (TIVA) for clinical anaesthesia in equidae.

Pferdeheilkunde, 18, 39-48.

Bryant, C. E., G. C. W. England and K. W. Clarke (1991):
Comparison of the sedative effects of medetomidine and xylazine in horses.
Veterinary Record, 129, 421-423.

Bryant, C. E. (1992):
A study of the cardiovascular pharmacology of medetomidine.
Thesis, University of London.

Büch, H. P. und U. Büch (1983):
Narkotika.
In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
Ed.: Forth, W., D. Henschler und W. Rummel; Bibliographisches Institut,
Mannheim/Wien/Zürich, 419-437.

Carrigan, T. and W. J. Straughen (1987):
A report of hepatic necrosis and death following isoflurane anesthesia.
Anesthesiology, 67, 581-583.

Clarke, K. W. and G. C. W. England (1989):
Medetomidine, a new sedative-analgesic for use in the dog and its reversal with
atipamezole.
Journal of Small Animal Practice, 30, 343-348.

Dahlström, A. and K. Fuxe (1964):

Evidence for the existence of monoamine containing neurons in the central nervous system. I. Demonstrations of monoamine in the cell bodies of brain stem neurons.

Acta physiologica scandinavica, 232, 1-55.

Daunt, D. A., E. P. Steffey, J. R. Pascoe, N. Willits and P. F. Daels (1992):

Actions of isoflurane and halothane in pregnant mares.

Journal of the Veterinary Medical Association, 201, 1367-1374.

Daunt, D. A., C. I. Dunlop, Ph. L. Chapman, St. L. Shafer, H. Ruskoaho, O.

Vakkuri, D. S. Hodgson, L. M. Tyler and M. Maze (1993):

Cardiopulmonary and behavioral responses to computer-driven infusion of detomidine in standing horses.

American Journal of Veterinary Research, 54, 2075-2082.

De Sarro, G. B., C. Ascoti, F. Froio, V. Libri and G. Nistico (1987):

Evidence that the locus coeruleus is the site where clonidine and drugs acting at α_1 - and α_2 -adrenoceptors affect sleep and arousal mechanisms.

British Journal of Pharmacology, 90, 675-685.

Donaldson, L. L., G. S. Dunlop, M. S. Holland and B. A. Burton (2000):

The recovery of horses from inhalant anesthesia: a comparison of halothane and isoflurane.

Veterinary Surgery, 29, 92-101.

- Doze, V., B.-X. Chen, Z. Li and M. Maze (1989):
Pharmacologic characterisation of the receptor mediating the hypnotic action of dexmedetomidine.
Acta Veterinaria Scandinavica, 85, 61-64.
- Drew, G. M. and S. B. Whiting (1979):
Evidence for two distinct types of postsynaptic α -adrenoceptor in vascular smooth muscle in vivo.
British Journal of Pharmacology, 67, 207-215.
- Dyck, J. B. and S. L. Shafer (1993):
Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics.
Anaesthetic Pharmacology Review, 1, 238-245.
- Dyer, D. C., W. H. Hsu and W. E. Lloyd (1987):
Pharmacokinetics of xylazine in ponies: influence of yohimbine.
Archives for International Pharmacodynamics, 289, 5-10.
- England, G. C. W. and K. W. Clarke (1996):
 α_2 -adrenoceptor agonists in the horse- a review.
British Veterinary Journal, 152, 641-657.
- Ewing, K. K., H. O. Mohammed, J. M. Scarlett and Ch. E. Short. (1993):
Reduction of isoflurane anesthetic requirement by medetomidine and its restoration by atipamezole in dogs.
American Journal of Veterinary Research, 54, 294-299.

Garcia-Villar, R., P. L. Toutain, M. Alvinerie and Y. Ruckebusch (1981):
The pharmacokinetics of xylazine hydrochloride: an interspecific study.
Journal of Veterinary Pharmacological Therapeutics, 4, 87-92.

Gelman, S., K. C. Fowler and L. R. Smith (1984a):
Liver circulation and function during isoflurane and halothane anesthesia.
Anesthesiology, 61, 726-730.

Gelman, S., K. C. Fowler and L. R. Smith (1984b):
Regional blood flow during isoflurane and halothane anesthesia.
Anesthesia and Analgesia, 63, 557-565.

Gierschik, P. and K. H. Jakobs (1988):
Mechanisms for inhibition of adenylate cyclase by α_2 -adrenergic receptors.
In: *The α_2 -adrenergic receptors*
Ed.: Limbird, L.E.; The Humana Press Inc., Clifton, 75-112.

Grosenbaugh, D. A. and W. W. Muir (1998):
Cardiorespiratory effects of sevoflurane, isoflurane and halothane anesthesia in horses.
American Journal of Veterinary Research, 59, 101-106.

Hall, L. W., K. W. Clarke and C. M. Trim (2001):
General pharmacology of the inhalation anaesthetics.
In: *Veterinary Anaesthesia*.
Ed.: L. W. Hall, K. W. Clarke and C. M. Trim; W.B. Saunders, London, 133-147.

Hammond, R. A. and G. C. W. England (1994):

The effect of medetomidine premedication upon propofol induction and infusion anaesthesia in the dog.

Journal of Veterinary Anaesthesia, 21, 24-28.

Harvey, R. C., R. D. Gleed, N. S. Matthews, C. L. Tyner and C. E. Short (1987):

Isoflurane anesthesia for equine colic surgery in comparison with halothane anesthesia.

Veterinary Surgery, 16, 184-188.

Holaday, D., V. Fiserova-Bergerova and I. P. Latta (1975):

Resistance of isoflurane to biotransformation in man.

Anesthesiology, 43, 325-332.

Jalanka, H. (1989):

The use of medetomidine, medetomidine-ketamine combinations and atipamezole at helsinki zoo- a review of 240 cases.

Acta Veterinaria Scandinavica, 85, 193-197.

Johnston, G., P. M. Taylor, M. A. Holmes and J. L. N. Wood (1995):

Confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF-1).

AAEP Proceedings, 41, 192-193.

Johnston, G., J. K. Eastment, J. L. N. Wood and P. M. Taylor (2002):

The confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF): mortality results of phases 1 and 2.

Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 29, 159-170.

Kamerling, S., M. Keown, C. Bagwell and W. Jöchle (1991):

Pharmacological profile of medetomidine in the equine.

Acta Veterinaria Scandinavica, Supplementum 87, 161-162.

Kuusela, E., M. Raekallio, M. Anttila, I. Falck, S. Mölsä and O. Vainio (2000):

Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs.

Journal of Veterinary Pharmacological Therapeutics, 23, 15-20.

Langer, S., N. Duval and R. Massingham (1985):

Pharmacologic and therapeutic significance of α -adrenoceptor subtypes.

Journal of Cardiovascular Pharmacology, 7 (Supplement 8), 51-58.

Lee, Y. H., K. W. Clarke and H. I. Alibhai (1998):

Effects on the intramuscular blood flow and cardiopulmonary function of anaesthetised ponies of changing from halothane to isoflurane maintenance and vice versa.

Veterinary Record, 143, 629-633.

Maze, M., A. E. Buttermann, T. Kamibayashi and T. Mizobe (1997):

α_2 -adrenergic agonists.

In: Textbook of intravenous anesthesia.

Ed.: P. F. White; Williams and Wilkins, London, Vol. 1, 433-445.

Matthews, N. S., S. M. Miller, S. M. Hartsfield and M. R. Slater (1992):

Comparison of recoveries from halothane vs isoflurane anesthesia in horses.

Journal of the Veterinary Medical Association, 201, 559-563.

Merkel, G. and E. I. Eger (1963):

A comparative study of halothane and halopropane anesthesia. Including method for determining equipotency.

Anesthesiology, 24, 346-357.

Molinoff, P. (1984):

α -and β -adrenergic receptor subtypes. Properties, distribution and regulation.

Drugs, 28, Supplement 2, 1-15.

Muir, W. W. and R. Sams (1992):

Effects of ketamine infusion on halothane minimal alveolar concentration in horses.

American Journal of Veterinary Research, 53, 1802-1806.

Nolan, A. M., A. Waterman and A. Livingston (1986):

The analgesic activity of adrenoceptor agonists in sheep- a comparison with opioids.

Journal of the Association of Veterinary Anaesthesia, 14, 14-15.

Nyman, G., B. Funkquist, C. Kvart, C. Frostell, L. Tokics, A. Strandberg, H.

Lundquist, B. Lundh, B. Brismar and G. Hedenstierna (1990):

Atelectasis causes gas exchange impairment in the anaesthetised horse.

Equine Veterinary Journal, 22, 317-324.

Pertovaara, A., T. Kauppila, E. Jyasjarvi and E. Kalso (1991):

Involvement of supraspinal and spinal segmental α_2 -adrenergic mechanisms in the medetomidine-induced antinociception.

Neuroscience, 44, 705-714.

Pertovaara, A. (1993):

Antinociception induced by α_2 -adrenoceptor agonists, with special emphasis on medetomidine studies.

Progress in Neurobiology, 40, 691-709.

Räihä, J. E., M. P. Räihä and CH. E. Short (1989):

Medetomidine as a preanesthetic prior to ketamine-HCl and halothane anesthesia in laboratory beagles.

Acta Veterinaria Scandinavica, 85, 103-110.

Reid, I. A., P. L. Nolan, J. A. Wolf and L. C. Keil (1979):

Suppression of vasopressin secretion by clonidine: effect of α -adrenoceptor agonists.

Endocrinology, 104, 1403-1406.

Roizen, M. F., P. F. White, E. I. Eger and M. Brownstein (1978):

Effects of ablation of serotonin or norepinephrine brain-stem areas on halothane and cyclopropane MACs in rats.

Anesthesiology, 49, 252-255.

Rose, J. A., E. M. Rose and P. Robin (1989):

Clinical experience with isoflurane anesthesia in foals and adult horses.

Proceedings of the Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, 34, 555-561.

Ruffolo, R. R. (1985):

Distribution and function of peripheral α -adrenoceptors in the cardiovascular system.

Pharmacology, Biochemistry and Behaviour, 22, 827-833.

Ruffolo, R. R., A. J. Nichols and J. P. Hieble (1988).

Functions mediated by α_2 -adrenergic receptors.

In: The α_2 -adrenergic receptors.

Ed.: Limbird, L.E.; The Humana Press Inc., Clifton, 187-280.

Salonen, J. S. (1986):

Pharmacokinetics of detomidine.

Acta Veterinaria Scandinavica, 82, 59-66.

Salonen, J. S. (1989a):

Pharmacokinetics of medetomidine.

Acta Veterinaria Scandinavica, 85, 49-54.

Salonen, J. S., T. Vähä-Vahe and O. Vainio. (1989b):

Single-dose pharmacokinetics of detomidine in the horse and cow.

Journal of Veterinary Pharmacological Therapeutics, 12, 65-72.

Salonen, J. S. and M. Eloranta (1990):

Biotransformation of medetomidine in the rat.

Xenobiotica, 20, 471-480.

Salonen, J. S. (1992):

Chemistry and pharmacokinetics of the α_2 -adrenoceptor agonists.

In: Animal Pain.

Ed.: Short, C.E. and Van Poznack; A. Churchill Livingstone, New York, 191-200.

- Sarazan, R. D., W. A. Starke, G. F. Krause and H. E. Garner (1989):
Cardiovascular effects of detomidine, a new α_2 -adrenoceptor agonist in the conscious pony.
Journal of Veterinary Pharmacological Therapeutics, 12, 378-388.
- Savola, J.-M., H. Ruskohao, J. Puurunen, J. S. Salonen and N. T. Kärki (1986):
Evidence for medetomidine as a selective and potent agonist at α_2 -adrenoreceptors.
Journal of Autonomic Pharmacology, 5, 275-284.
- Scheinin, M. and E. McDonald (1989):
An introduction to the pharmacology of α_2 -adrenoceptors in the central nervous system.
Acta Veterinaria Scandinavica, 85, 11-19.
- Segal, I. S., R. G. Vickery and M. Maze (1989):
Dexmedetomidine decreases halothane anesthetic requirements in rats.
Acta Veterinaria Scandinavica, 85, 55-59.
- Short, C. E., J.-L. Stauffer, G. Goldberg and O. Vainio (1986):
The use of atropine to control heart rate response during detomidine sedation.
Acta Veterinaria Scandinavica, 27, 548-559.
- Short, C. E. (1991):
The effects of selective α_2 -adrenoreceptor agonists on cardiovascular and pulmonary functions and brain wave activity in horses and dogs.
Thesis, Santa Barbara, California.

Short, C. E. (1992):

α_2 -agents in animals; sedation, analgesia and anaesthesia.

Ed.: Short, C.E.; Veterinary Practice Publishing Company, Santa Barbara, 1-84.

Spadavecchia, C., F. Stucki, Y. Moens and U. Schatzmann (2002):

Anaesthesia in horses using halothane and intravenous ketamine-guaifenesine: a clinical study.

Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 29, 20-28.

Steffey, E. P., D. Howland, S. Giri and E. I. Eger (1977):

Enflurane, halothane, and isoflurane potency in horses.

American Journal of Veterinary Research, 38, 1037-1039.

Steffey, E. P. and D. Howland (1978):

Cardiovascular effects of halothane in the horse.

American Journal of Veterinary Research, 39, 611-615.

Steffey, E. P. and D. Howland (1980):

Comparison of circulatory and respiratory effects of isoflurane and halothane anesthesia in horses.

American Journal of Veterinary Research, 41, 821-825.

Steffey, E. P., A. B. Kelly and M. J. Woliner (1987a):

Time-related responses of spontaneously breathing, laterally recumbent horses to prolonged anesthesia with halothane.

American Journal of Veterinary Research, 48, 952-957.

Steffey, E. P., C. I. Dunlop, T. B. Farver, M. J. Woliner and L. J. Schultz (1987b):

Cardiovascular and respiratory measurements in awake and isoflurane-anesthetized horses.

American Journal of Veterinary Research, 48, 7-12.

Steffey, E. P., N. Willits, P. Wong, S. V. Hildebrand, J. D. Wheat, D. M. Meagher, D. Hodgson, J. R. Pascoe, R. B. Heath and C. Dunlop (1991):

Clinical investigations of halothane and isoflurane for induction and maintenance of foal anesthesia.

Journal of Veterinary Pharmacological Therapeutics, 14, 300-309.

Steffey, E. (1996):

Inhalation anaesthetics.

In: Lumb and Jones Veterinary Anaesthesia.

Ed.: Thurmon, J., W. Tranquilli and G. Benson; The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 297-329.

Steffey, E., P. J. Pascoe, M. J. Woliner, E. R. Berryman (2000):

Effects of xylazine hydrochloride during isoflurane-induced anaesthesia in horses.

American Journal of Veterinary Research, 61, 1225-1231.

Stenberg, D. (1989):

Physiological role of α_2 -adrenoceptors in the regulation of vigilance and pain: effect of medetomidine.

Acta Veterinaria Scandinavica, 85, 21-28.

Stoelting, R., C. D. Blitt and P. J. Cohen (1987):
Hepatic dysfunction after isoflurane anesthesia.
Anesthesia and Analgesia, 66, 147-153.

Stryer, L. (1988):
Hormonwirkung.
In: *Biochemistry*.
Ed.: Stryer, L.; Freeman and Company, New York, 1016-1021.

Timmermans, P. B. M. W. M. and P. A. van Zwieten (1982):
 α_2 -adrenoceptors: classification, localization, mechanisms and targets for drugs.
Journal of Medical Chemistry, 25, 1389-1401.

Thurmon, J. C., W. J. Tranquilli and G. J. Benson (1996):
Preanesthetics and anesthetic adjuncts.
In: *Lumb and Jones Veterinary Anaesthesia*.
Ed.: Thurmon, J. C., W. J. Tranquilli and G. J. Benson; Williams and Wilkins,
Baltimore, 183-209.

Vickery, R. G., B. C. Sheridan and M. Maze (1988):
Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an
 α_2 -adrenergic agonist in halothane anesthetized dogs.
Anesthesia and Analgesia, 67, 611-615.

Virtanen, R. (1986):
Pharmacology of detomidine and other α_2 -adrenoceptor agonists in the brain.
Acta Veterinaria Scandinavica 82, 35-46.

Virtanen, R., J. M. Savola, V. Saano and L. Nyman (1988):
Characterisation of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an α_2 -adrenoceptor agonist.
European Journal of Pharmacology, 150, 9-14.

Virtanen, R. (1989a):
Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole.
Acta Veterinaria Scandinavica, 85, 29-37.

Virtanen, R., J.-M. Savola and V. Saano (1989b):
Highly selective and specific antagonism of central and peripheral α_2 -adrenoceptors by atipamezole.
Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie, 297, 190-204.

Vizi, E. (1983):
Release-modulating adrenoceptors.
In: Neurotransmitter Receptors.
Ed.: Kunos, G.; John Wiley & Sons, New York, 65-108.

Whitehair, K. J., E. P. Steffey, N. H. Willits and M. J. Woliner (1993):
Recovery of horses from inhalation anesthesia.
American Journal of Veterinary Research, 54, 1693-1702.

Whitehair, K. J., E. P. Steffey, M. J. Woliner and N. H. Willits (1996):
Effects of inhalation anesthetic agents on response of horses to three hours of hypoxemia.

American Journal of Veterinary Research, 57, 351-360.

Yamashita, K., M. Satoh, A. Umikawa, A. Tsuda, Y. Yajima, S. Tsubakishita, T. Seno, S. Katoh, Y. Izumisawa and T. Kotani (2000a):

Combination of continuous intravenous infusion using a mixture of guaifenesin-ketamine-medetomidine and sevoflurane anesthesia in horses.

Journal of Veterinary Medical Science, 62, 229-235.

Yamashita, K., S. Tsubakishita, S. Futaoka, I. Ueda, H. Hamaguchi, T. Seno, S. Katoh, Y. Izumisawa, T. Kotani and W. Muir (2000b):

Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses.

Journal of Veterinary Medical Science, 62, 1025-1032.

Yasuda, N., S. Lockhart, E. I. Eger, R. B. Weiskopf, B. H. Johnson and A. Fassoulaki (1990):

Desflurane, isoflurane and halothane pharmacokinetics in humans.

Anesthesia and Analgesia, 70, 444.

11. Danksagungen

Meinen herzlichen Dank möchte ich allen aussprechen, die mir bei der Vollendung dieser Arbeit geholfen haben.

Namentlich möchte ich mich bedanken bei:

Frau Dr. R. Bettschart-Wolfensberger für die Überlassung des Themas, die kompetente Beratung und tatkräftige Mithilfe beim Gelingen dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. J. A. Auer für seine konstruktive Kritik sowie die Übernahme des Referates. Weiter möchte ich ihm herzlich für sein geduldiges Wesen und die liebenswürdige Integration in sein Team danken.

Herrn Prof. Dr. W. Kähn für die Übernahme des Korreferates und die Zeit, die er für mich geopfert hat.

Frau Dr. S. Kästner für die fachliche Beratung sowie die Aufmunterungen und seelische Unterstützung.

Frau C. Spillmann für die grosse Hilfe bei der Durchführung der Versuche und speziell auch für ihre Freundschaft.

Herrn M. Boller, Frau A. Kutter und Frau J. Müller für ihre herzliche Unterstützung in allen Lebenslagen, für ihre Freundschaft, Hilfsbereitschaft und die vielen schönen, lustigen Stunden, die wir zusammen verbringen durften.

Frau Dr. B. von Rechenberg für ihr Verständnis, ihre Freundlichkeit und ihren ungebändigten Glauben an das Gute.

Dem ganzen Pflegepersonal der Pferdeklinik für ihre Geduld, Mithilfe in allen Bereichen, die hilfreichen Tipps und Tricks und die freudvolle Zusammenarbeit. Hier im speziellen den Herren A. Zimmerli, R. Stähli, D. Martin und natürlich E. Wahl ein ganz herzliches grosses Dankeschön!

Herrn Dr. K. Feige, Herrn Dr. A. Fürst und Herrn PD Dr. C. Lischer für ihr Verständnis, ihre Ruhe und ihr Vertrauen.

Allen Assistenten und Assistentinnen der Pferdeklinik für ihre Hilfe und den Beistand.

Meinen lieben Eltern, die in jeder Lebenssituation zu mir hielten, mir Mut gaben und mich zum Weitermachen bewegten.

Meinen Freundinnen und Freunden, die viel Verständnis für meine Arbeit aufbrachten und nie aufgaben, speziellen lieben Dank an Herrn S. Meyer, der immer für mich da war und mir auch unter widrigen Umständen den Rücken stärkte.

12. Curriculum vitae

Personalien

Name	Neges
Vorname	Karin
Geburtsdatum	31.7.1973
Geburtsort	Schlieren/ZH
Bürgerort	Lengnau/AG

Ausbildung

1980-1985	Primarschule in Bellikon
1985-1989	Bezirksschule in Baden
1989-1993	Kantonsschule in Baden, Typus B
1993	Maturitätsprüfungen Typus B
1993-1994	Studium der Veterinärmedizin, Universität Fribourg
1994-1998	Studium der Veterinärmedizin, Universität Zürich
1998	Staatsexamen (Juli bis November)

Berufliche Tätigkeit

Jan. 1999-	
Ende Nov. 2000	Assistentin der Tierklinik Nesslau in Nesslau/SG
Dez. 2000-	
Ende Dez 2002	Assistentin in der Abteilung Anästhesiologie der Pferdeklinik der Universität Zürich, unter der Leitung von Dr. R. Bettschart-Wolfensberger, mit Erstellung der Dissertation
Seit April 2003	Assistentin in der Abteilung Ambulanz der Klinik für Wiederkäuer der Universität Zürich